Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nerandomilast (Jascayd®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Progrediente pulmonale Fibrose

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.08.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 11
Abkürzungsverzeichnis 14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 21
4.2 Methodik 35
4.2.1 Fragestellung 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 39
4.2.3 Informationsbeschaffung 43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 43
4.2.3.2 Bibliografische Recherche 43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss 46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 51
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 51
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierungen und Validität der betrachteten Endpunkte 53
4.2.5.2.2.1 Matrix der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte 53
4.2.5.2.2.2 Mortalität 55
4.2.5.2.2.3 Morbidität 57
4.2.5.2.2.4 Lebensqualität und Gesundheitszustand 69
4.2.5.2.2.5 Nebenwirkungen 71
4.2.5.2.3 Statistische Analysen 75
4.2.5.2.3.1 Analysepopulationen 75
4.2.5.2.3.1.1 Nerandomilast Studie 75
4.2.5.2.3.1.2 Nintedanib Studien 76
4.2.5.2.3.2 Datenschnitte und Analysezeitpunkte 76
4.2.5.2.3.2.1 Nerandomilast Studie 76
4.2.5.2.3.2.2 Nintedanib Studien 77
4.2.5.2.3.3 Analyse der Endpunkte im Dossier 77
4.2.5.2.3.3.1 Nerandomilast Studie 77
4.2.5.2.3.3.2 Nintedanib Studien 80
4.2.5.3 Metaanalysen 81
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 83
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 84
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 92

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 93
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 95
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 97
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 98
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 100
4.3.1.2.1.1 Studiendesign der Studie FIBRONEER®-ILD ... 104
4.3.1.2.1.2 Patientencharakteristika der Studie FIBRONEER®-ILD ... 106
4.3.1.2.1.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD ... 109
4.3.1.2.1.4 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie FIBRONEER®-ILD ... 111
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 112
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 114
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT ... 116
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität ... 121
4.3.1.3.2 Morbidität – RCT ... 126
4.3.1.3.2.1 Forcierte Vitalkapazität (FVC) ... 126
4.3.1.3.2.2 Akute Exazerbationen ... 130
4.3.1.3.2.3 Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen ... 137
4.3.1.3.2.4 Gesamthospitalisierung ... 142
4.3.1.3.2.5 Sauerstoffbedarf ... 146
4.3.1.3.2.6 L-PF ... 152
4.3.1.3.2.7 PGI-S ... 167
4.3.1.3.3 Lebensqualität und Gesundheitszustand – RCT ... 177
4.3.1.3.3.1 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score) ... 177
4.3.1.3.3.2 Erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score) ... 182
4.3.1.3.4 Nebenwirkungen – RCT ... 188
4.3.1.3.4.1 Gesamtraten UE ... 188
4.3.1.3.4.2 UE nach SOC und PT ... 193
4.3.1.3.5 Weitere Sicherheitsendpunkte – RCT ... 197
4.3.1.3.5.1 HADS ... 197
4.3.1.3.5.2 C-SSRS ... 204
4.3.1.3.6 Subgruppenanalysen – RCT ... 209
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 229
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 229
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 229
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 230

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 233
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 236
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 237
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche ... 239
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien – RCT für indirekte Vergleiche ... 240
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 241
4.3.2.1.2.1.1 Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nerandomilast 249
4.3.2.1.2.1.2 Studie INBUILD® (Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nintedanib) ... 250
4.3.2.1.2.1.3 Studie 1199.434 (Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nintedanib) ... 255
4.3.2.1.2.1.4 Ähnlichkeitsannahme zu den im adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigten Studien ... 257
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 260
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 261
4.3.2.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 263
4.3.2.1.3.1.1 Gesamtmortalität ... 264
4.3.2.1.3.2 Morbidität - indirekte Vergleiche aus RCT ... 268
4.3.2.1.3.2.1 Akute Exazerbationen ... 268
4.3.2.1.3.3 Lebensqualität und Gesundheitszustand - indirekte Vergleiche aus RCT ... 274
4.3.2.1.3.3.1 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score) ... 274
4.3.2.1.3.4 Nebenwirkungen - indirekte Vergleiche aus RCT ... 279
4.3.2.1.3.4.1 Gesamtraten UE ... 279
4.3.2.1.3.4.2 UE nach SOC und PT ... 286
4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 296
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 302
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 302
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 302
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 303
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 304
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 305
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 306
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 306
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 307
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 307
4.3.2.3.3.1 Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 307
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 308
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 309
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 309
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 314
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 328

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 329
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 329
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 330
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 330
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 330
4.6 Referenzliste 332
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche 341
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 345
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) 348
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) 350
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 402
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 443

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Nerandomilast – FIBRONEER®-ILD 25
Tabelle 4-2: Ergänzende Evidenz - Indirekter Vergleich..... 30
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Nerandomilast (direkter Vergleich) 39
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Nerandomilast (adjustierter indirekter Vergleich)..... 41
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für Nintedanib (adjustierter indirekter Vergleich) 42
Tabelle 4-6: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigten demografischen und krankheitsspezifischen Faktoren..... 52
Tabelle 4-7: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte..... 53
Tabelle 4-8: Auflistung der Subgruppenmerkmale 86
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 95
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 97
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 99
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 103
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – FIBRONEER®-ILD..... 106
Tabelle 4-17: Disposition der eingeschlossenen Studienpopulationen – FIBRONEER®-ILD 109
Tabelle 4-18: Behandlungs- und Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – FIBRONEER®-ILD..... 109
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 113
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtmortalität ... 121
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in FIBRONEER®-ILD ... 122
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus FIBRONEER®-ILD ... 123
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtmortalität (Sensitivitätsanalyse) aus FIBRONEER®-ILD ... 125
Tabelle 4-25: Operationalisierung von FVC ... 126
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FVC in FIBRONEER®-ILD ... 127
Tabelle 4-27: Ergebnisse für FVC-Veränderung aus FIBRONEER®-ILD ... 128
Tabelle 4-28: Operationalisierung von akuten Exazerbationen ... 130
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für akute Exazerbationen in FIBRONEER®-ILD ... 131
Tabelle 4-30: Ergebnisse für akute Exazerbationen aus FIBRONEER®-ILD ... 133
Tabelle 4-31: Ergebnisse für akute Exazerbationen (Sensitivitätsanalyse) aus FIBRONEER®-ILD ... 136
Tabelle 4-32: Operationalisierung von respiratorisch-bedingten Hospitalisierungen ... 137
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen in FIBRONEER®-ILD ... 138
Tabelle 4-34: Ergebnisse für respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen aus FIBRONEER®-ILD ... 139
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Gesamthospitalisierung ... 142
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierung in FIBRONEER®-ILD ... 143
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamthospitalisierung aus FIBRONEER®-ILD ... 144
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Sauerstoffbedarf ... 146
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sauerstoffbedarf in FIBRONEER®-ILD ... 147
Tabelle 4-40: Rücklaufquote für den Sauerstoffbedarf ... 148
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Sauerstoffbedarf aus FIBRONEER®-ILD ... 149
Tabelle 4-42: Operationalisierung von L-PF ... 152
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für L-PF in FIBRONEER®-ILD ... 153
Tabelle 4-44: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen L-PF in FIBRONEER®-ILD ... 154
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung des L-PF aus FIBRONEER®-ILD ... 155
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Verschlechterung des L-PF aus FIBRONEER®-ILD ... 161
Tabelle 4-47: Operationalisierung von PGI-S ... 167
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S in FIBRONEER®-ILD ... 168
Tabelle 4-49: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen PGI-S-Dyspnoe-Score in FIBRONEER®-ILD ... 169

Tabelle 4-50: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen PGI-S-Husten-Score in FIBRONEER®-ILD ... 170
Tabelle 4-51: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen PGI-S-Fatigue-Score in FIBRONEER®-ILD ... 170
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung des PGI-S aus FIBRONEER®-ILD ... 171
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verschlechterung des PGI-S aus FIBRONEER®-ILD ... 174
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score) ... 177
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score) in FIBRONEER®-ILD ... 178
Tabelle 4-56: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen EQ-5D VAS-Score in FIBRONEER®-ILD ... 179
Tabelle 4-57: Ergebnisse für EQ-5D VAS-Score aus FIBRONEER®-ILD ... 180
Tabelle 4-58: Operationalisierung von erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score) ... 182
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score) in FIBRONEER®-ILD ... 183
Tabelle 4-60: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen L-PF-Impact-Score in FIBRONEER®-ILD ... 184
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Veränderung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-ILD ... 185
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-ILD ... 186
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Gesamtraten UE ... 188
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtraten UE in FIBRONEER®-ILD ... 189
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus FIBRONEER®-ILD ... 191
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtraten UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen aus FIBRONEER®-ILD ... 191
Tabelle 4-67: Deskriptive Auflistung der UE, die zum Therapieabbruch führten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten pro Arm aufgetreten sind, nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term ... 192
Tabelle 4-68: Operationalisierung von UE nach SOC und PT ... 193
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE nach SOC und PT in FIBRONEER®-ILD ... 194
Tabelle 4-70: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus FIBRONEER®-ILD ... 196
Tabelle 4-71: Operationalisierung von HADS ... 197
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HADS in FIBRONEER®-ILD ... 198
Tabelle 4-73: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen HADS Anxiety-Score in FIBRONEER®-ILD ... 199

Tabelle 4-74: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen HADS Depression-Score in FIBRONEER®-ILD ... 199
Tabelle 4-75: Ergebnisse für HADS aus FIBRONEER®-ILD ... 201
Tabelle 4-76: Operationalisierung von C-SSRS ... 204
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-SSRS in FIBRONEER®-ILD ... 205
Tabelle 4-78: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen C-SSRS Suizidgedanken in FIBRONEER®-ILD ... 206
Tabelle 4-79: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen C-SSRS Suizidales Verhalten in FIBRONEER®-ILD ... 207
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) aus FIBRONEER®-ILD: stärkste Ausprägung von Suizidgedanken bzw. suizidalem Verhalten über die Gesamtstudiendauer ... 208
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Suizidgedanken (C-SSRS) aus FIBRONEER®-ILD: schlechteste C-SSRS-Kategorie im Studienverlauf je nach zu Baseline vorhandener C-SSRS-Kategorie über die Gesamtstudiendauer ... 208
Tabelle 4-82 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 210
Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie FIBRONEER®-ILD ... 213
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Gesamthospitalisierung aus FIBRONEER®-ILD . 218
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Veränderung des L-PF aus FIBRONEER®-ILD ... 220
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Verschlechterung des L-PF aus FIBRONEER®-ILD ... 221
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten UE aus FIBRONEER®-ILD ... 228
Tabelle 4-88: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche ... 230
Tabelle 4-89: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche ... 233
Tabelle 4-90: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche ... 237
Tabelle 4-91: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT für indirekte Vergleiche ... 238
Tabelle 4-92: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche ... 239
Tabelle 4-93: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den indirekten Vergleich ... 242
Tabelle 4-94: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den indirekten Vergleich ... 245
Tabelle 4-95: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich ... 247
Tabelle 4-96: Disposition der eingeschlossenen Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich ... 248

Tabelle 4-97: Behandlungs- und Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich 249
Tabelle 4-98: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche 260
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 262
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden 264
Tabelle 4-101: Operationalisierung von Gesamtmortalität 264
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche 265
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT für indirekte Vergleiche 267
Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden 268
Tabelle 4-105: Operationalisierung von akuten Exazerbationen 269
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für akute Exazerbationen in RCT für indirekte Vergleiche 271
Tabelle 4-107: Ergebnisse für akute Exazerbationen aus RCT für indirekte Vergleiche 272
Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden 274
Tabelle 4-109: Operationalisierung von EQ-5D VAS-Score 274
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS-Score in RCT für indirekte Vergleiche 275
Tabelle 4-111: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen EQ-5D VAS-Score in RCT für indirekte Vergleiche (FIBRONEER®-ILD (non-AF); INBUILD®) 277
Tabelle 4-112: Ergebnisse für EQ-5D VAS-Score aus RCT für indirekte Vergleiche 278
Tabelle 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden 279
Tabelle 4-114: Operationalisierung von Gesamtraten UE 279
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtraten UE in RCT für indirekte Vergleiche 282
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT für indirekte Vergleiche 283
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Gesamtraten UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche 285
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden 286
Tabelle 4-119: Operationalisierung von UE nach SOC und PT 287
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE nach SOC und PT in RCT für indirekte Vergleiche 288
Tabelle 4-121: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT für indirekte Vergleiche 290

Tabelle 4-122: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt indirekten Vergleich ... 296
Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte aus RCT für indirekte Vergleiche ... 299
Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse der Nebenwirkungen aus RCT für indirekte Vergleiche ... 300
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 303
Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 304
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 304
Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 304
Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 307
Tabelle 4-130: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 308
Tabelle 4-131: Zusammenfassung der Ergebnissicherheit nach Endpunktkategorie aus RCT ... 311
Tabelle 4-132: Bewertung des Zusatznutzens - Mortalität (Direkter Vergleich) ... 315
Tabelle 4-133: Bewertung des Zusatznutzens - Morbidität (Direkter Vergleich) ... 319
Tabelle 4-134: Bewertung des Zusatznutzens - Lebensqualität und Gesundheitszustand (Direkter Vergleich) ... 321
Tabelle 4-135: Bewertung des Zusatznutzens - Nebenwirkungen (Direkter Vergleich) ... 323
Tabelle 4-136: Ergänzende Evidenz - Indirekter Vergleich ... 325
Tabelle 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 328
Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIBRONEER®-ILD ... 404
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INBUILD® ... 420
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1199.434 ... 432
Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIBRONEER®-ILD ... 444
Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INBUILD® ... 460
Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1199.434 ... 467

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Evidenzbetrachtung der vorliegenden Nutzenbewertung 22
Abbildung 2: Gesamtüberleben unter Nerandomilast in PPF und IPF 32
Abbildung 3: Evidenzbetrachtung der vorliegenden Nutzenbewertung 37
Abbildung 4: Items und Scores des L-PF-Fragebogens 66
Abbildung 5: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs 90
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Abbildung 7: Studiendesign der Studie FIBRONEER®-ILD 105
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität aus FIBRONEER®-ILD 124
Abbildung 9: Verlaufskurve zum Endpunkt FVC-Veränderung aus FIBRONEER®-ILD 129
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod aus FIBRONEER®-ILD 134
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt akute Exazerbation oder Tod aus FIBRONEER®-ILD 135
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod aus FIBRONEER®-ILD 140
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod aus FIBRONEER®-ILD 141
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Gesamthospitalisierung oder Tod aus FIBRONEER®-ILD 145
Abbildung 15: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Beginn einer Sauerstofftherapie aus FIBRONEER®-ILD 150
Abbildung 16: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation aus FIBRONEER®-ILD 151
Abbildung 17: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Gesamtscores aus FIBRONEER®-ILD 157
Abbildung 18: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores aus FIBRONEER®-ILD 158
Abbildung 19: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-ILD 159
Abbildung 20: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Husten-Scores aus FIBRONEER®-ILD 160
Abbildung 21: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores aus FIBRONEER®-ILD 161
Abbildung 22: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores aus FIBRONEER®-ILD 162

Abbildung 23: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores aus FIBRONEER®-ILD 163
Abbildung 24: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-ILD 164
Abbildung 25: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores aus FIBRONEER®-ILD 165
Abbildung 26: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores aus FIBRONEER®-ILD 166
Abbildung 27: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-ILD 173
Abbildung 28: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des PGI-S Husten-Scores aus FIBRONEER®-ILD 174
Abbildung 29: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-ILD 175
Abbildung 30: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores aus FIBRONEER®-ILD 176
Abbildung 31: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des EQ-5D VAS-Score aus FIBRONEER®-ILD 181
Abbildung 32: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-ILD 186
Abbildung 33: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-ILD 187
Abbildung 34: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des HADS Anxiety-Scores aus FIBRONEER®-ILD 202
Abbildung 35: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des HADS Depression-Scores aus FIBRONEER®-ILD 203
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Gesamthospitalisierung oder Tod der Subgruppenanalyse FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes): ≤70% aus FIBRONEER®-ILD 219
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Gesamthospitalisierung oder Tod der Subgruppenanalyse FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes): >70% aus FIBRONEER®-ILD 220
Abbildung 38: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores der Subgruppenanalyse zugrundeliegende ILD-Diagnose: iNSIP aus FIBRONEER®-ILD 222
Abbildung 39: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores der Subgruppenanalyse zugrundeliegende ILD-Diagnose: IIP aus FIBRONEER®-ILD 223
Abbildung 40: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores der Subgruppenanalyse zugrundeliegende ILD-Diagnose: HP aus FIBRONEER®-ILD 224

Abbildung 41: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores der Subgruppenanalyse zugrundeliegende ILD-Diagnose: autoimmune ILD aus FIBRONEER®-ILD 225
Abbildung 42: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores der Subgruppenanalyse zugrundeliegende ILD-Diagnose: andere ILD aus FIBRONEER®-ILD 226
Abbildung 43: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores der Subgruppenanalyse radiologische Beurteilung der chronischen PPF: UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster aus FIBRONEER®-ILD 227
Abbildung 44: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores der Subgruppenanalyse radiologische Beurteilung der chronischen PPF: andere fibrotische Muster aus FIBRONEER®-ILD 228
Abbildung 45: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen adjustierten indirekten Vergleich 234
Abbildung 46: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT für einen adjustierten indirekten Vergleich 235
Abbildung 47: Studiendesign der INBUILD® Studie 251
Abbildung 48: Studiendesign der 1199.434 Studie 256
Abbildung 49: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs 263
Abbildung 50: Gesamtüberleben unter Nerandomilast in PPF und IPF 317
Abbildung 51: Flow-Chart der FIBRONEER®-ILD Studie 419
Abbildung 52: Flow-Chart der INBUILD® Studie 431
Abbildung 53: Flow-Chart der 1199.434 Studie 442

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AF	Antifibrotische Therapie
AF-Hintergrund	Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie
ALAT	Latin American Thoracic Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATAQ-IPF	A Tool to Assess Quality of Life in IPF
ATS	American Thoracic Society
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body-Mass-Index
Boehringer Ingelheim	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BSC	Best-Supportive-Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID	Coronavirus Disease (Coronavirus-Krankheit)
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD-ILD	Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease (Bindegewebskrankheiten-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung)
CTIS	Clinical Trials Information System
CTP	Clinical Trial Protocol (Studienprotokoll)

Abkürzung	Bedeutung
CYP	Cytochrom P450
DBL	Database Lock
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DL_{CO}	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie
EAA	Exogen-allergische Alveolitis (Synonym für HP)
EAC	Endpoint Adjudication Committee
EACC	Endpoint Adjudication Cardiovascular Committee
EAVC	Endpoint Adjudication Vasculitis Committee
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EOS	End of study (Studienende)
EOT	End of treatment (Behandlungsende)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FEV_1	Forced Expiratory Volume in one Second (Forcierte exspiratorische Einsekunden-Kapazität)

Abkürzung	Bedeutung
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GLI	Global Lung Function Initiative
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HP	Hypersensitivitäts Pneumonitis
HR	Hazard Ratio
HRCT	High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomographie)
IAC	Independent Adjudication Commitee (Unabhängiges Bewertungskomitee)
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IIP	idiopathische interstitielle Pneumonie
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
iNSIP	idiopathische NSIP
INR	International Normalized Ratio
IPAF	interstitieller Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
JRS	Japanese Respiratory Society
k.A	Keine Angabe

Abkürzung	Bedeutung
K-BILD	King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L-IPF	Living with Idiopathic Pulmonary Fibrosis
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis
MACE	Major Adverse Cardiac Event (schwere kardiale Komplikation)
MAR	Missing at random
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung)
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
MI	Multiple Imputation
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMF	Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NAC	N-Acetylcystein
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIN	Nintedanib
NIN-Hintergrund	Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie
non-AF	Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie
NRI	Non-Responder Imputation

Abkürzung	Bedeutung
NSIP	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PDE	Phosphodiesterase
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)
PF-IQOLS	Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale
PGI-S	Patient´s Global Impression of Severity
PK	Pharmakokinetik
PPF	Progrediente pulmonale Fibrose
PRO	Patient Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RA-ILD	Rheumatoide Arthritis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Absolute Risikodifferenz)
REML	Restricted Maximum Likelihood
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)
RS	Randomised Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SARD	Systemic autoimmune rheumatic diseases
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SpO_2	Sauerstoffsättigung
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Systemische Sklerose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	Treated Set
TSAP	Trial Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan einer Studie)
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von Speziellem Interesse
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limits of Normal (Oberer Normgrenzwert)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
vs	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Am 15. Juli 2026 wurde die Zulassung für Nerandomilast (Jascayd®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis; IPF) und zur Behandlung erwachsener Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose (PPF) erteilt. Bei der IPF handelt es sich – wie bei der PPF – um eine progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease; ILD). Aus zulassungshistorischen Gründen wird die IPF jedoch nicht als Teil der Indikation PPF betrachtet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird diese Konvention insofern übernommen, als für beide Anwendungsgebiete jeweils ein Dossier zur Bewertung vorgelegt wird.

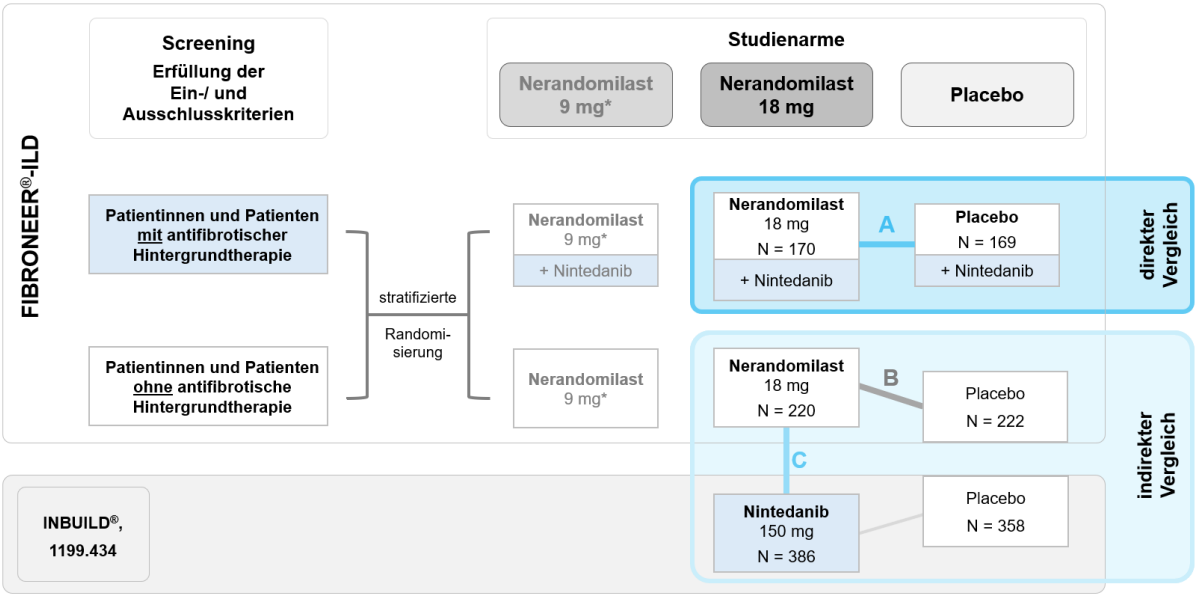
Mit Nerandomilast steht für Patientinnen und Patienten mit PPF seit der Zulassung von Nintedanib im Jahr 2020 erstmals eine weitere zugelassene wirksame und sichere Therapieoption zur Behandlung der PPF zur Verfügung. In der Phase-III-Zulassungsstudie FIBRONEER®-ILD in PPF-Patientinnen und -Patienten mit und ohne bestehende Nintedanib-Hintergrundtherapie hat Nerandomilast einen Mortalitätsvorteil gegenüber Placebo gezeigt[1]. Durch seinen neuen Wirkansatz und sein Verträglichkeitsprofil trägt Nerandomilast maßgeblich zur Erweiterung der Therapieoptionen und Verbesserung der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PPF bei.

Fragestellung

Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Nerandomilast (Intervention) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose (Patientenpopulation) im Vergleich zu Nintedanib (zweckmäßige Vergleichstherapie [zVT]).

[1] Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo in der Gesamtpopulation über die Gesamtstudiendauer zum zweiten Datenschnitt

Die Nutzenbewertung basiert auf der randomisierten kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie FIBRONEER®-ILD, die Nerandomilast gegenüber Placebo vergleicht. An der Studie konnten sowohl Patientinnen und Patienten mit PPF teilnehmen, die bereits eine stabile Therapie mit Nintedanib erhielten, als auch Patientinnen und Patienten mit PPF, die aktuell nicht mit Nintedanib behandelt wurden und keine Behandlung planten. Die Behandlung mit Nintedanib war somit nicht Teil der Studie selbst, sondern erfolgte gemäß der zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aktuellen Behandlungssituation der Patientinnen und Patienten. Ausgehend hiervon wurden in die Studie 43% Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie eingeschlossen und 57% ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie (non-AF). Beide Gruppen wurden durch stratifizierte Randomisierung gleichmäßig auf die drei Behandlungsarme Nerandomilast 9 mg, 18 mg und Placebo verteilt (Abbildung 1). Entsprechend der Fachinformation wird die Dosierung von 9 mg nicht als Anfangsdosierung für Nerandomilast empfohlen, weshalb die Daten des 9 mg-Dosierungsarms in der vorliegenden Nutzenbewertung aus formalen Gründen nicht in die bewertungsrelevanten Analysen einbezogen werden.



* entsprechend der Fachinformation wird die Dosierung von 9 mg nicht als Anfangsdosierung für Nerandomilast empfohlen, weshalb die Daten des 9 mg-Dosierungsarms in der vorliegenden Nutzenbewertung aus formalen Gründen nicht in die bewertungsrelevanten Analysen einbezogen werden

Abbildung 1: Evidenzbetrachtung der vorliegenden Nutzenbewertung

Ausgehend von der bestehenden antifibrotischen Hintergrundtherapie liegt für 43% der Studienpopulation direkt vergleichende Evidenz vor, bei der die zVT Nintedanib erfüllt ist (Vergleich „A“ in Abbildung 1). In der Studie FIBRONEER®-ILD wurden zudem 57% der Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie (non-AF) behandelt (Vergleich „B“ in Abbildung 1). Im Rahmen der vorliegende Nutzenbewertung wird für diese Patientengruppe ergänzend ein indirekter Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib durchgeführt (Vergleich „C“ in Abbildung 1), um auch diese Evidenz entsprechend den formalen Anforderungen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Mit den Studien INBUILD® und 1199.434 liegen zwei geeignete randomisierte kontrollierte Studien (RCT) vor,

die einen adjustierten indirekten Vergleich von Nerandomilast 18 mg (zweimal täglich) gegenüber Nintedanib 150 mg (zweimal täglich) über den Brücken¬komparator Placebo ermöglichen (Abbildung 1). Für den ergänzenden indirekten Vergleich hat sich Boehringer Ingelheim an denjenigen Endpunkten orientiert, die in der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nintedanib im Anwendungsgebiet der PPF bzw. PF-ILD durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugrunde lagen.

Datenquellen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast wird die Zulassungsstudie FIBRONEER®-ILD herangezogen. Außer der Studie FIBRONEER®-ILD wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien keine weiteren für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert. Die Studie FIBRONEER®-ILD untersucht Nerandomilast gegenüber Placebo mit und ohne bestehende Nintedanib-Hintergrundtherapie und lässt damit für die Patientinnen und Patienten mit Nintedanib-Hintergrundtherapie einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Nintedanib zu. Für die Therapiesituation ohne bestehende Nintedanib-Hintergrundtherapie wurden die placebo-kontrollierten Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 identifiziert, und für einen ergänzenden adjustierten indirekten Vergleich von Nerandomilast 18 mg (zweimal täglich) mit Nintedanib 150 mg (zweimal täglich) über den Brückenkomparator Placebo herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden RCT eingeschlossen, in denen erwachsene Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose mit Nerandomilast 18 mg (zweimal täglich) im Vergleich zur zVT über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen behandelt wurden. Relevante Studien müssen eine Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast auf Basis patientenrelevanter Endpunkte ermöglichen. Für den indirekten Vergleich wurden entsprechende Studien eingeschlossen, die Nintedanib 150 mg (zweimal täglich) gegenüber dem Brückenkomparator Placebo untersuchen. Als Datenquellen sind Ergebnisse aus Vollpublikationen, Studienberichten oder ausführlichen Ergebnisberichten aus einem Studienregister nötig.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte entsprechend der im Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm) dargestellten Standards auf Basis des Studienprotokolls, des Studienberichts, des statistischen Analyseplans sowie zugehöriger Amendments. Das Verzerrungspotential wurde auf Studien- und Endpunktebene bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bei der Studie FIBRONEER®-ILD handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Nerandomilast im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PPF.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren, mit einer ärztlich diagnostizierten ILD, die Merkmale einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung aufwies und die innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening mindestens ein Progredienzmerkmal der PPF erfüllten. Die Patientinnen und Patienten mussten entweder seit mindestens zwölf Wochen eine stabile antifibrotische Hintergrundtherapie mit Nintedanib erhalten, mit der Absicht diese Therapie fortzuführen, oder seit mindestens acht Wochen keine Nintedanib-Therapie erhalten haben und keine (erneute) antifibrotische Behandlung planen.

Es wurden 1.178 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme 9 mg Nerandomilast, 18 mg Nerandomilast[2] und Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach hochauflösendem Computer-Tomographie (HRCT)-Muster und nach bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie. Eine antifibrotische Hintergrundtherapie mit Nintedanib erhielten 43% der Patientinnen und Patienten.

Die primäre Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte war nach 52 Wochen geplant. Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, wurden angehalten, weiterhin an der Studie teilzunehmen und alle geplanten Visiten bis zum Studienende wahrzunehmen. Nachdem der zuletzt randomisierte Studienteilnehmer die Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, wurde der erste Datenschnitt (DBL1) durchgeführt. Nach Durchführung der Abschlussvisiten mit allen Patientinnen und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie waren, wurde etwa vier Monate nach DBL1 der finale Datenschnitt (DBL2) durchgeführt. Durch die Beendigung der Studie zu einem festen Zeitpunkt, hatten nicht alle Patienten dieselbe Beobachtungsdauer. Diese betrug im 18 mg-Nerandomilast-Arm bzw. im Placebo-Arm im Median 17,3 bzw. 17,2 Monate mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 25,5 bzw. 26,3 Monaten. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt herangezogen.

In der folgenden Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse der Studie FIBRONEER®-ILD in Bezug auf die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen abgebildet.

In der Gesamtschau ergibt sich für Nerandomilast gegenüber der zVT Nintedanib ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund des Vorteils im Endpunkt Exazerbationen oder Tod und insbesondere in einer signifikanten Verringerung der Mortalität.

Dieser Vorteil von Nerandomilast wird durch die Verringerung der Mortalität im indirekten Vergleich unterstützt, die sich konsistent zum Ergebnis des direkten Vergleichs ergibt. Des Weiteren zeigen sich im ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich eine signifikant verringerte Rate an Therapieabbrüchen sowie Vorteile hinsichtlich der gastrointestinalen Verträglichkeit gegenüber Nintedanib.

[2] Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die Dosierung 18 mg bewertungsrelevant.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Nerandomilast – FIBRONEER®-ILD

Direkter Vergleich (NIN-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo		
Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtmortalität		**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Tod jeglicher Ursache	HR: 0,54 [0,30; 0,97]; p=**0,0407**	
Akute Exazerbation oder Tod (als Mortalitäts-assoziierter Endpunkt): Ergebnisse siehe Morbidität		
Morbidität		
Forcierte Vitalkapazität (FVC)		**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
FVC-Veränderung [ml] (Woche 52)	MWD: 82,9 ml [21,3; 144,6]; p=**0,0086**	
Akute Exazerbationen		
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	HR: 0,58 [0,35; 0,96]; p=**0,0353**	
Akute Exazerbation oder Tod	HR: 0,58 [0,36; 0,94]; p=**0,0264**	
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung		
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod	HR: 0,90 [0,61; 1,32]; p=0,5828	
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod	HR: 0,88 [0,61; 1,27]; p=0,5098	
Gesamthospitalisierung		
Gesamthospitalisierung oder Tod	HR: 1,01 [0,71; 1,42]; p=0,9669	
Sauerstoffbedarf		
Beginn einer Sauerstofftherapie	HR: 1,04 [0,60; 1,80]; p=0,8981	
Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation	HR: 0,99 [0,72; 1,37]; p=0,9599	
L-PF		
Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um ≥15 Punkte	HR: 1,02 [0,75; 1,41]; p=0,8807	
PGI-S		
Verschlechterung des PGI-S-Dyspnoe-Scores um ≥1 Punkt	HR: 0,94 [0,69; 1,26]; p=0,6580	
Verschlechterung des PGI-S-Husten-Scores um ≥1 Punkt	HR: 1,11 [0,83; 1,47]; p=0,4857	

Direkter Vergleich (NIN-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo		
Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Lebensqualität und Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS		**Zusatznutzen nicht belegt**
Veränderung des EQ-5D-VAS-Scores (Woche 64)	MWD: -0,3 [-4,0; 3,4]; p=0,8803	
L-PF-Impact-Score		
Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores um ≥15 Punkte	HR: 0,97 [0,70; 1,35]; p=0,8661	
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Gesamtraten UE		
UE jeglichen Schweregrades	RR: 0,99 [0,95; 1,03]; p=0,5929	**Zusatznutzen nicht belegt**
	RR[b]: 0,98 [0,94; 1,03]; p=0,4350	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	RR: 1,13 [0,89; 1,44]; p=0,2969	
	RR[b]: 1,14 [0,89; 1,47]; p=0,2928	
Schwerwiegende UE (SUE)	RR: 1,04 [0,84; 1,29]; p=0,7034	
	RR[b]: 1,06 [0,84; 1,33]; p=0,6219	
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 1,17 [0,69; 1,99]; p=0,5478	
	RR[b]: 1,37 [0,74; 2,51]; p=0,3108	
UE nach SOC und PT		
Diarrhö (PT) (UE)	RR: 1,34 [1,05; 1,70]; p= **0,0184**	Nachteil
Herzerkrankungen (SOC) (UE)	RR: 1,86 [1,03; 3,35]; p= **0,0356**	
Gefäßerkrankungen (SOC) (UE)	RR: 2,32 [1,09; 4,92]; p= **0,0227**	
Augenerkrankungen (SOC) (UE)	RR: 5,96 [1,36;26,25]; p=**0,0066**	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) (SUE)	RR: 5,47 [1,23; 24,30]; p=**0,0113**	
Zustand verschlimmert (PT) (SUE)	RR: 0,54 [0,29; 0,99]; p= **0,0413**	Vorteil
Weitere Sicherheitsendpunkte		
HADS Anxiety-Score (Woche 64)	MWD: 0,0 [-0,6; 0,7]; p=0,9054	**Zusatznutzen nicht belegt**
HADS Depressions-Score (Woche 64)	MWD: 0,4 [-0,2; 1,0]; p=0,1809	
Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (C-SSRS)	deskriptiv	

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse über die Gesamtstudiendauer der Studie FIBRONEER®-ILD zum finalen Datenschnitt (DBL 2); hiervon abweichende Analysezeitpunkte werden bei den betreffenden Endpunkten explizit benannt.

a: Direkter Vergleich 18 mg Nerandomilast vs. Placebo bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-ILD.
b: Unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität

Patientinnen und Patienten mit progredient fibrosierender ILD haben eine deutlich verkürzte Lebenserwartung. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist vergleichsweise gering und sogar in Teilen schlechter als bei vielen Krebserkrankungen. Die Einführung antifibrotischer Wirkstoffe hat die Prognose betroffener Patientinnen und Patienten zwar verbessert; dennoch bleibt die Sterblichkeit weiterhin hoch. Für Patientinnen und -Patienten mit anderen PPF werden vergleichbar hohe Mortalitätsraten wie bei der IPF beschrieben. Eine Metaanalyse von 56.774 Patientinnen und Patienten aus 50 Studien zeigte, dass etwa 50% der IPF-Patientinnen und Patienten innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose sterben.

Entsprechend besteht nach wie vor ein sehr hoher therapeutischer Bedarf für neue Wirkansätze, die das Fortschreiten der PPF verhindern oder verlangsamen können und so die Sterblichkeit senken.

In der Studie FIBRONEER®-ILD zeigt sich für Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie eine signifikante Verringerung der Mortalität um etwa 46% (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,54 [0,30; 0,97]). Für Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie sind konsistente Effekte im direkten Vergleich und im ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich gegenüber Nintedanib zu beobachten (siehe Abbildung 2).

Die robusten Effekte der direkten und indirekten Evidenz belegen eindrucksvoll den Mortalitätsvorteil von Nerandomilast für Patientinnen und Patienten mit PPF.

Morbidität

Die PPF ist eine Erkrankung, bei der eine bestehende interstitielle Lungenerkrankung einen progredient fibrosierenden Verlauf annimmt. Die zugrunde liegende ILD kann dabei ohne bekannte Ursache (idiopathisch), expositionsbedingt oder ausgehend von einer anderen Grunderkrankung entstanden sein – krankheitstypisches Merkmal ist der progredient fibrosierende Phänotyp, bei der das Lungengewebe zunehmend fibrotisch umgebaut wird.

Durch die fortschreitende Vernarbung kommt es nicht nur zu einem verminderten Gasaustausch, sondern auch zu einer eingeschränkten Elastizität der Lunge, was die Atmung immer mühsamer macht und eine erhebliche Atemanstrengung der Patientinnen und Patienten erfordert. Die körperliche Belastbarkeit nimmt ab und einfache Alltagstätigkeiten oder Spaziergänge werden immer beschwerlicher und führen schnell zur Erschöpfung. Hauptsymptome der PPF sind zunehmende Atemnot (Dyspnoe), Husten, eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Erschöpfung (Fatigue).

Ein wichtiger Parameter zur Verlaufskontrolle ist die Lungenfunktion. Sie wird üblicherweise mittels der forcierten Vitalkapazität (FVC) gemessen. Die FVC stellt eines der wichtigsten Instrumente zum Erfassen der Krankheitsprogression dar und gilt als starker Prädiktor für Mortalität.

Einen besonderen Stellenwert im Krankheitsverlauf der PPF nehmen akute Krankheitsverschlechterungen ein, sogenannte „akute Exazerbationen“. Leitsymptom ist die plötzliche respiratorische Verschlechterung mit Zunahme der Atemnot (Dyspnoe). Weitere Symptome

sind Husten, vermehrtes Sputum, Fieber und grippeähnliche Beschwerden. Aufgrund der akut oder potenziell lebensbedrohlichen Situation besteht die Notwendigkeit für intensive Diagnostik und Therapie. Akute Exazerbationen bedeuten eine weitere Verschlechterung des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustands und markieren oft den Beginn einer beschleunigten Krankheitsprogression. Für Patientinnen und Patienten mit PPF, die eine akute Exazerbation erleiden, wird ein medianes Überleben von nur etwa 21–30 Monaten berichtet.

Akute Exazerbationen können ohne erkennbare äußere Ursache (idiopathisch) auftreten, haben häufig jedoch einen Auslöser, beispielsweise eine Infektion. Durch Infektionen ausgelöste Exazerbationen sind seit der Aktualisierung der Diagnosekriterien im Jahr 2016 Teil der medizinischen Definition und machen etwa 20% der akuten Exazerbationen aus, wobei die Rate saisonal auch deutlich höher liegen kann.

In der Studie FIBRONEER®-ILD wurden alle Verdachtsfälle einer akuten Exazerbation über einen gesonderten Fragebogen im Prüfbericht erfasst. Die Prüfärztinnen und Prüfärzte beurteilten anhand der aufgetretenen Symptome und klinischen Merkmale das Vorliegen einer akuten Exazerbation. Die von den Prüfärztinnen und Prüfärzten als Exazerbation eingestuften Ereignisse wurden in der Studie als „bestätigte akute Exazerbation“ (Bestätigung durch ein Computertomogramm [CT]) oder als „vermutete akute Exazerbation“ (akute Exazerbation aufgrund der Symptomatik und klinischen Merkmale, jedoch ohne Bestätigung in der Bildgebung) dokumentiert.

In der Studie FIBRONEER®-ILD zeigt sich für Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie eine signifikante Verringerung in den Endpunkten „CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod“ bzw. „akute Exazerbation oder Tod“ um 42% (HR [95%-KI]: 0,58 [0,35; 0,96] bzw. 0,58 [0,36; 0,94]).

Als weitere Endpunkte zur Morbidität wurden in der Studie FIBRONEER®-ILD die FVC, Hospitalisierungen, die Krankheitssymptome Dyspnoe, Husten und Fatigue (mittels der Patientenfragebögen Living with Pulmonary Fibrosis [L-PF] und Patient´s Global Impression of Severity [PGI-S]) und der Sauerstoffbedarf erhoben. Für den Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität (FVC)“ zeigt sich für Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion. Darüber hinaus finden sich für die weiteren Endpunkte zur Morbidität keine für die Nutzenbewertung fazitrelevanten Unterschiede.

Lebensqualität und Gesundheitszustand

Die PPF ist eine schwere chronische Erkrankung, die mit zunehmender Dauer zu erheblichen Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem allgemeinen Wohlbefinden der betroffenen Patientinnen und Patienten führt. Symptome wie Dyspnoe, Husten, Fatigue sowie eingeschränkte Mobilität beeinträchtigen die Teilhabe der Patientinnen und Patienten am gesellschaftlichen und sozialen Leben. Aufgrund des chronisch progredienten Krankheitsverlaufs der PPF ist die Erhaltung der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel.

In der Studie FIBRONEER®-ILD wurden Ausmaß und Auswirkungen der krankheitsbezogenen Symptome auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mittels des L-PF-

Impact-Scores erhoben. Der allgemeine Gesundheitszustand wurde zusätzlich über die EQ-5D visuelle Analogskala (VAS) erfasst. Für beide Endpunkte zeigen sich weder im direkten noch im ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich für die Nutzenbewertung fazitrelevante Unterschiede.

Nebenwirkungen

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Dimension Nebenwirkungen werden Auswertungen zu Gesamtraten (jeweils mit sowie ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse) und Auswertungen nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) vorgelegt. Es wurden jeweils unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades, schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥3) sowie schwerwiegende UE (SUE) betrachtet.

Da unter der Anwendung von anderen Phosphodiesterase (PDE)-4-Hemmern erhöhte Raten von Angst, Depression und Suizidalität berichtet wurden, wurde in den pivotalen Studien zu Nerandomilast das mögliche Auftreten diesbezüglicher Ereignisse sorgfältig beobachtet und durch die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) sowie die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) erhoben.

In der Studie FIBRONEER®-ILD zeigen sich für Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie signifikante Nachteile, die insbesondere auf das unerwünschte Ereignis des PT „Diarrhö“ zurückzuführen sind (50,6% vs 37,9% (Placebo)). Bei der Diarrhö handelt es sich um eine bekannte, in der Fachinformation gelistete Nebenwirkung von Nerandomilast. Weitergehend werden im European Public Assessment Report (EPAR) die unerwünschten Ereignisse im PT „Diarrhö“ in den FIBRONEER®-Studien dahingehend eingeordnet, dass die Ereignisse innerhalb der ersten 3 Monate der Studie auftraten und eine Dauer von 2 Wochen aufwiesen. Das Auftreten von Diarrhöen ist in der Behandlung der PPF aus der Therapie mit Nintedanib bekannt, und tritt auch unter Nerandomilast auf, jedoch in einem wesentlich geringeren Ausmaß (zum Vergleich: PT „Diarrhö“ in der Nintedanib-Studie INBUILD®: 72,3% (Nintedanib) vs. 25,7% (Placebo); RR [95%-KI]: 2,82 [2,32; 3,42]).

Die – über das Ergebnis zum PT „Diarrhö“ hinaus – weiteren beobachteten Signifikanzen für UE nach SOC und PT werden in der Fachinformation nicht als Nebenwirkung geführt. Für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie zeigen sich für Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo signifikante Nachteile in den SOC „Herzerkrankungen“ (RR [95%-KI]: 1,86 [1,03; 3,35]) und „Gefäßerkrankungen“ (RR [95%-KI]: 2,32 [1,09; 4,92]). Da diese Beobachtungen weder populations- noch studienübergreifend konsistent auftraten, ergeben sich keine Hinweise auf ein substanzbezogenes Sicherheitssignal. Die beobachteten Nachteile in der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen“ (RR [95%-KI]: 5,47 [1,23; 24,30]) zeigten sich nicht in der Studie FIBRONEER®-IPF, sondern dort mit einem gegenläufigen Effekt. Da Neubildungen zudem keine bekannte Nebenwirkung von PDE4-Inhibitoren darstellen, ergeben sich keine Hinweise auf ein konsistentes Sicherheitssignal.

Ergänzende Evidenz

Im ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich macht sich der Effekt bei gastrointestinalen Nebenwirkungen sogar in einem signifikanten Vorteil von Nerandomilast 18 mg gegenüber Nintedanib 150 mg im PT „Diarrhö“ bemerkbar (RR [95%-KI]: 0,56 [0,37; 0,84]). Das insgesamt bessere Verträglichkeitsprofil von Nerandomilast gegenüber Nintedanib kommt hier insbesondere durch die signifikant geringere Therapieabbruchrate zum Ausdruck (RR [95%-KI]: 0,49 [0,27; 0,91] bzw. 0,51 [0,26; 0,97] unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen).

Daneben zeigen sich im indirekten Vergleich Vorteile unter anderem hinsichtlich der UE Gesamtrate jeglichen Schweregrades (RR [95%-KI]: 0,93 [0,88; 0,98]) und der SUE in der SOC „Leber – und Gallenerkrankungen“ (RR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,98]). Demgegenüber zeigten sich Nachteile unter anderem bei der SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ (RR [95%-KI]: 5,84 [1,06; 32,33]).

Tabelle 4-2: Ergänzende Evidenz - Indirekter Vergleich

Endpunkt	**Indirekter Vergleich[a]:** 18 mg Nerandomilast vs. 150 mg Nintedanib Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Mortalität	
Gesamtmortalität	
Tod jeglicher Ursache	HR: 0,56 [0,27; 1,17]; p=0,1212
Akute Exazerbationen	
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	HR: 0,84 [0,46; 1,52]; p=0,5616
Unerwünschte Ereignisse (UE)	
Gesamtraten	
UE jeglichen Schweregrades	RR: 0,93 [0,88; 0,98]; p=**0,0055** RR[b]: 0,94 [0,89; 0,99]; p=**0,0182**
Schwerwiegende UE (SUE)	RR: 0,94 [0,73; 1,22]; p=0,6620 RR[b]: 0,93 [0,71; 1,21]; p=0,5831
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 0,49 [0,27; 0,91]; p=**0,0250** RR[b]: 0,51 [0,26; 0,97]; p=**0,0394**
UE nach SOC und PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (UE)	RR: 0,68 [0,54; 0,87]; p=**0,0024**
Diarrhö (PT) (UE)	RR: 0,56 [0,37; 0,84]; p=**0,0046**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC) (UE)	RR: 5,84 [1,06; 32,33]; p=**0,0432**
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) (SUE)	RR[c]: 0,08 [0,01; 0,98]; p=**0,0483** RR: 0,09 [0,01; 1,03]; p=0,0528

a: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-ILD (Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie) und Meta-Analyse von INBUILD® und 1199.434.
b: Unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen
c: Indirekter Vergleich unter Ausschluss der Doppelnullstudie 1199.434
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Im Anwendungsgebiet der PPF werden Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen ILD zusammengefasst, die den insgesamt selten auftretenden, progredient fibrosierenden Phänotyp entwickelt haben. Insgesamt sind über 200 Entitäten an ILD bekannt, von welchen einige – mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit – eine PPF ausbilden können. In die Studie FIBRONEER®-ILD konnten Patienten mit PPF unabhängig von der zugrundeliegenden ILD eingeschlossen werden. Es fand somit keine Beschränkung auf bestimmte ILD-Grunderkrankungen statt.

Die Studie FIBRONEER®-ILD wurde unter anderem in 21 teilnehmenden deutschen Studienzentren durchgeführt und nahm Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer aktuellen antifibrotischen Behandlung auf, sowohl mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie mit Nintedanib, aber auch ohne bestehende oder geplante antifibrotische Hintergrundtherapie, und berücksichtigt damit auch die im deutschen Versorgungskontext unterschiedlichen Behandlungsstrategien von Patientinnen und Patienten mit PPF.

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts oder in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, wurden nicht beobachtet. Daher sind alle in der Studie FIBRONEER®-ILD beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zur bewertungsrelevanten Population einzuordnen.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie FIBRONEER®-ILD auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit

Mit 1.178 eingeschlossenen Patienten ist die Studie FIBRONEER®-ILD die größte RCT, die jemals im Anwendungsgebiet der PPF durchgeführt wurde. Sie wurde randomisiert, kontrolliert und doppelt verblindet multinational und multizentrisch in 44 Ländern in 403 Studienzentren durchgeführt. Für die direkt vergleichende Betrachtung der Nutzenbewertung konnten 339 Patientinnen und Patienten herangezogen werden (Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie).

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte erreicht die Studie FIBRONEER®-ILD eine hohe Aussagekraft der Nachweise, auf deren Grundlage sich grundsätzlich ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten lässt.

Da Patientinnen und Patienten unabhängig von einer bestehenden Nintedanib-Hintergrundtherapie in der Studie untersucht wurden, lassen sich die Studienergebnisse von Nerandomilast 18 mg jeweils im direkten Vergleich gegenüber Placebo bewerten – sowohl für Patientinnen und Patienten mit als auch ohne bestehende Nintedanib-Hintergrundtherapie. Für letztere ermöglicht der ergänzend durchgeführte indirekte Vergleich darüber hinaus eine Betrachtung gegenüber Nintedanib 150 mg. Wenngleich die vorliegende Nutzenbewertung Patientinnen und Patienten mit PPF behandelt, liefert die aufgrund zulassungshistorischer Abgrenzung separat betrachtete IPF angesichts gemeinsamer pathobiologischer Merkmale wertvolle Evidenz, um die Wirkung von Nerandomilast übergeordnet für Patientinnen und Patienten mit progredient

fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen zu betrachten. Die – insbesondere für den Endpunkt Mortalität (siehe Abbildung 2) – konsistenten Ergebnisse dieser ergänzenden Auswertungen sprechen zusätzlich für die hohe Ergebnissicherheit.

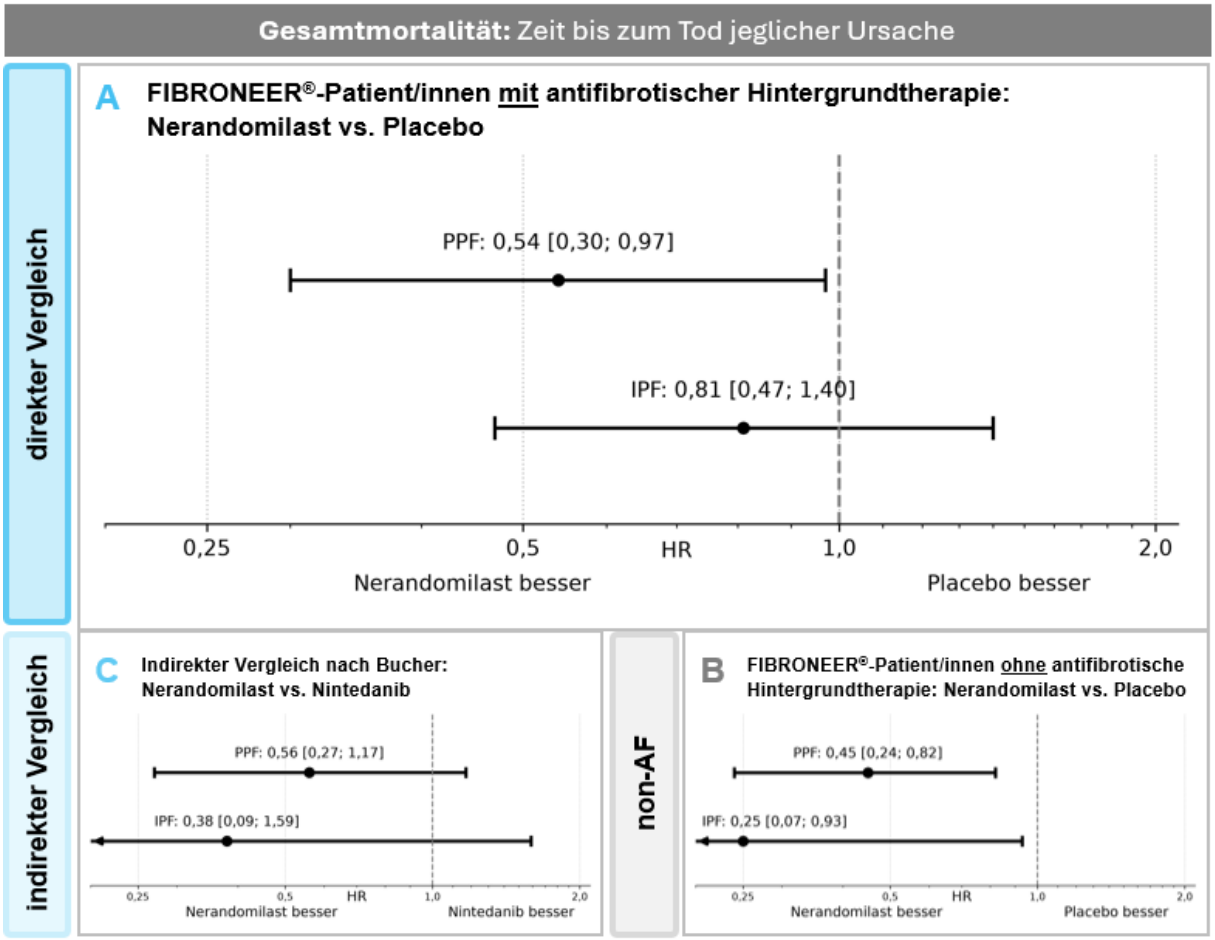


Abbildung 2: Gesamtüberleben unter Nerandomilast in PPF und IPF

Ergebnisse zur Gesamtmortalität (*Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache*) für die Vergleiche A bis C:

A: Direkte Vergleiche für Nerandomilast 18 mg vs. Placebo (jeweils mit antifibrotischer Hintergrundtherapie) aus FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund) bzw. FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund).

B: Direkte Vergleiche für Nerandomilast 18 mg vs. Placebo (jeweils ohne antifibrotische Hintergrundtherapie) aus FIBRONEER®-ILD (non-AF) bzw. FIBRONEER®-IPF (non-AF).

C: Indirekte Vergleiche nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brücken-komparator Placebo. Hierbei wurde der Nerandomilast-Schätzer für PPF aus FIBRONEER®-ILD (non-AF) und für IPF aus FIBRONEER®-IPF (non-AF) genutzt. Die Nintedanib-Schätzer stammen für PPF aus einer Metaanalyse der Studien INBUILD® und 1199.434 sowie für IPF aus einer Metaanalyse der Studien INPULSIS®-1 & -2, 1199.187 und TOMORROW.

HR kleiner als 1 zeigen einen Vorteil von Nerandomilast.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Dieses Dossier beantwortet die Frage, inwiefern Nerandomilast einen Zusatznutzen gegenüber der zVT Nintedanib zur Behandlung der PPF zeigt.

Die PPF ist eine fortschreitende, unheilbare Erkrankung, die bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann. Angesichts der hohen Morbidität und Mortalität der PPF sowie der begrenzten Therapieoptionen besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für weitere wirksame und sichere Medikamente.

Mit Nerandomilast steht erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Behandlung der PPF zur Verfügung, die in einer pivotalen, randomisierten Studie (FIBRONEER®-ILD) einen signifikanten Mortalitätsvorteil demonstriert.

Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie zeigen unter der Behandlung mit Nerandomilast 18 mg eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um etwa 46% (HR [95%-KI]: 0,54 [0,30; 0,97]). Ein gleichgerichteter Mortalitätsvorteil von Nerandomilast 18 mg zeigt sich auch für Patientinnen und Patienten ohne bestehende Nintedanib-Hintergrundtherapie im ergänzenden indirekten Vergleich gegenüber Nintedanib 150 mg mit einer relativen Risikoreduktion von 44% (HR [95%-KI]: 0,56 [0,27; 1,17]), wenngleich ohne statistische Signifikanz.

Darüber hinaus zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie unter der Behandlung mit Nerandomilast 18 mg eine signifikante Verbesserung des Endpunkts „akute Exazerbation oder Tod“ mit einer relativen Risikoreduktion von etwa 42% (HR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,94]). Akute Exazerbationen sind potenziell lebensbedrohliche Krankheitsverschlechterungen und mit einer sehr ungünstigen Prognose verbunden. Mit der beobachteten Risikoreduktion zeigt sich somit eine relevante Vermeidung schwerwiegender und akut lebensbedrohlicher Symptomatik der Erkrankung PPF.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie unter der Behandlung mit Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo auf Ebene der Gesamtraten - mit und ohne Betrachtung von erkrankungsbezogenen Ereignissen – keine signifikanten Unterschiede. Der ergänzende indirekte Vergleich weist bei Patientinnen und Patienten ohne Nintedanib-Hintergrundtherapie auf eine bessere Verträglichkeit von Nerandomilast 18 mg gegenüber Nintedanib 150 mg hin, insbesondere hinsichtlich statistisch signifikanter Vorteile bei gastrointestinalen Beschwerden und Therapieabbrüchen.

Die Studie FIBRONEER®-ILD weist unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte eine hohe Aussagekraft der Nachweise auf, sodass auf dieser Grundlage ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Die im pathobiologisch verwandten Anwendungsgebiet der IPF beobachteten gleichgerichteten Mortalitätsvorteile unter Nerandomilast 18 mg (siehe Abbildung 2) bestätigen darüber hinaus die Aussagekraft der Ergebnisse.

In der Gesamtschau haben die in der Studie FIBRONEER®-ILD gezeigten patientenrelevanten Vorteile von Nerandomilast bezüglich „akute Exazerbation oder Tod“ sowie Mortalität einen sehr hohen therapeutischen Stellenwert, insbesondere angesichts der immer noch sehr schlechten Prognose der PPF und der bislang begrenzten Therapieoptionen. Mit Nerandomilast steht erstmals eine gut verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung, die einen direkten Mortalitätsvorteil bei Patientinnen und Patienten mit PPF zeigt.

Zusammenfassend lässt sich im Anwendungsgebiet der PPF für Nerandomilast gegenüber der zVT basierend auf einer Verlängerung der Lebensdauer und einer Abschwächung schwerwiegender Symptome ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens im Sinne des § 35a SGB V von Nerandomilast (Jascayd®) zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten

mit PPF[3] gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. Der G-BA benannte im Beratungsgespräch Nintedanib als zVT [2].

Parallel zum vorliegenden Dossier wird für die Nutzenbewertung ein weiteres Dossier mit dem Wirkstoff Nerandomilast (Jascayd®) zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit IPF eingereicht.

Bei der PPF handelt es sich um den Phänotyp, der sich bei unterschiedlichen ILD ausprägen kann. Er ist durch eine zunehmende Fibrosierung, einen schnell fortschreitenden Verlust der Lungenkapazität, eine Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik und der Lebensqualität sowie eine erhöhte Mortalität charakterisiert. Die IPF nimmt regelhaft einen progredienten Verlauf und gilt als Modellerkrankung der PPF, wird jedoch aus zulassungshistorischen Gründen nicht als PPF bezeichnet.

Übersicht und Rationale zu dem im Dossier vorgelegten direkten und indirekten Vergleich

An der Phase-III-Zulassungsstudie FIBRONEER®-ILD konnten – entsprechend ihrer derzeitigen Behandlungssituation – sowohl Patientinnen und Patienten teilnehmen, die bereits eine stabile Therapie mit Nintedanib erhielten, als auch Patientinnen und Patienten, die aktuell nicht mit Nintedanib behandelt wurden und auch keine Behandlung planten (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Beide Gruppen wurden durch stratifizierte Randomisierung gleichmäßig auf die Behandlungsarme Nerandomilast bzw. Placebo verteilt (siehe Abbildung 3).

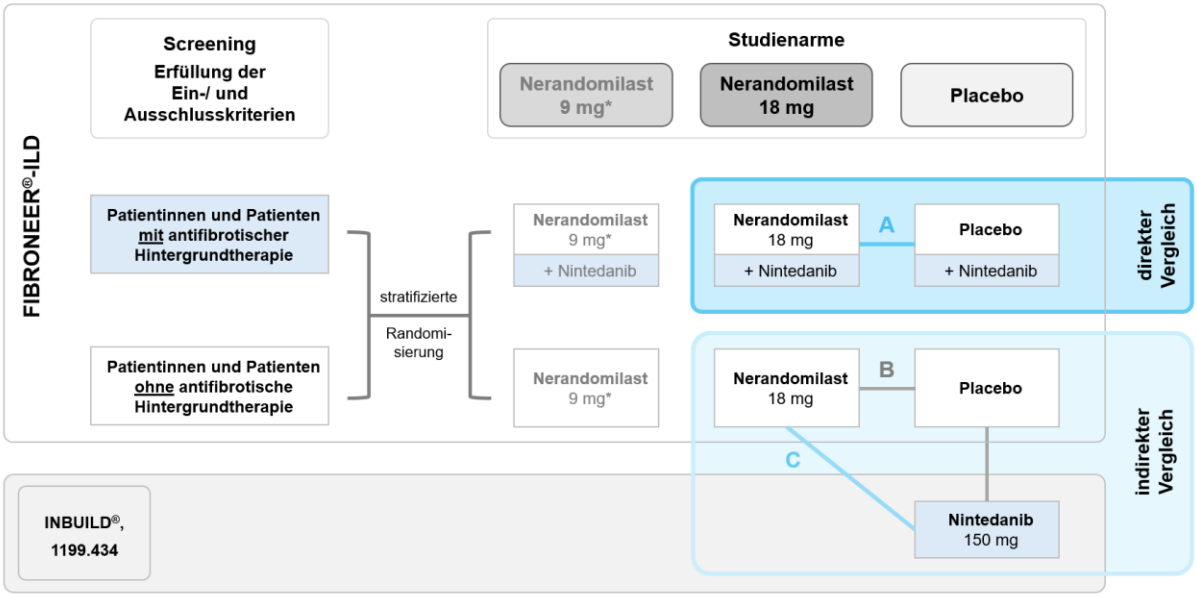
Resultierend hatten 43% der Patientinnen und Patienten der Studie FIBRONEER®-ILD eine bestehende Nintedanib-Hintergrundtherapie („NIN-Hintergrund“) und 57% keine bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie („non-AF“) (siehe Abschnitt 4.3.1).

Ausgehend vom Design der Studie FIBRONEER®-ILD liegt somit für 43% der Patientinnen und Patienten der Studie FIBRONEER®-ILD direkt vergleichende Evidenz vor, die für die Ableitung des Zusatznutzens von Nerandomilast gegenüber der zVT Nintedanib herangezogen wird (Vergleich „A“ in Abbildung 3).

Ergänzend wurden für die FIBRONEER®-ILD-Patientinnen und -Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie (Vergleich „B“ in Abbildung 3) die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo (+ BSC) geprüft und die beiden randomisierten kontrollierten Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 identifiziert und herangezogen (Vergleich „C“ in Abbildung 3; Details siehe Abschnitt 4.3.2.1). Für den ergänzenden indirekten Vergleich hat sich Boehringer Ingelheim an denjenigen Endpunkten orientiert, die in der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nintedanib im Anwendungsgebiet der PPF bzw. PF-ILD durch den G-BA zugrunde lagen [3].

[3] Der Begriff progrediente pulmonale Fibrose (PPF) ist synonym zum Begriff progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (PF-ILD) zu verstehen. Die Bezeichnung PPF entspricht der aktuellen vorgeschlagenen Nomenklatur [1] und wird im vorliegenden Dossier primär verwendet.

Vor dem Hintergrund der Berücksichtigung der Versorgungsrealität in der Studie FIBRONEER®-ILD unterstützt der ergänzende indirekte Vergleich die Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast gegenüber Nintedanib für Patientinnen und Patienten mit PPF.



* entsprechend der Fachinformation wird die Dosierung von 9 mg nicht als Anfangsdosierung für Nerandomilast empfohlen, weshalb die Daten des 9 mg-Dosierungsarms in der vorliegenden Nutzenbewertung aus formalen Gründen nicht in die bewertungsrelevanten Analysen einbezogen werden

Abbildung 3: Evidenzbetrachtung der vorliegenden Nutzenbewertung

Patientenpopulation

Die Einschlusskriterien zur Zielpopulation ergeben sich aus der Fachinformation zu Nerandomilast im vorliegenden Anwendungsgebiet: „Jascayd® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose (PPF)“ [4]. Berücksichtigt wurden demnach Studien, die erwachsene Patientinnen und Patienten mit PPF einschließen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Nerandomilast im Anwendungsgebiet der PPF. In die Nutzenbewertung wurden demnach Studien eingeschlossen, in welchen Nerandomilast gemäß der Zulassung verabreicht wurde [4]. Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird eine zweimal tägliche Einnahme von 18 mg Nerandomilast im Abstand von ca. zwölf Stunden empfohlen. Basierend auf individueller Tolerabilität, kann die Dosis auf zweimal täglich 9 mg reduziert werden [4]. Die Zulassung von Nerandomilast beruht auf der randomisierten, placebokontrollierten Phase III-Studie FIBRONEER®-ILD.

Vergleichstherapie

Für das Anwendungsgebiet der PPF hat der G-BA folgende zVT benannt:

- Nintedanib [2].

An der Studie FIBRONEER®-ILD konnten sowohl Patientinnen und Patienten teilnehmen, die bereits eine Therapie mit Nintedanib erhielten, als auch Patientinnen und Patienten ohne (geplante) Behandlung mit Nintedanib [4].

Endpunkte

Die zu berücksichtigenden Studien sollen gemäß Niederschrift zur G-BA Beratung [2] und AM-NutzenV [5] Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berichten.

In der Niederschrift hat der G-BA folgende konkrete patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet der PPF benannt: Gesamtmortalität (Dimension Mortalität); in der Dimension Morbidität in der vorliegenden Indikation Exazerbationen, Atemnot (Dyspnoe), Husten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierungen (Gesamthospitalisierungen; geeignete krankheitsspezifische Hospitalisierungen mit dem Ziel der Erfassung eines spezifischen Schweregrades der Morbidität); (gesundheitsbezogene) Lebensqualität mit Empfehlung der Verwendung sowohl eines altersadäquaten krankheitsspezifischen Fragebogens als auch eines generischen Fragebogens (bevorzugt SF-36), sowie Nebenwirkungen (Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen) [2].

Studientypen

Zur Ableitung des Zusatznutzens sind insbesondere RCT geeignet. RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen geplant und durchgeführt werden, mit dem geringsten Verzerrungspotenzial behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention.

Studiendauer

Bei der PPF handelt es sich um eine chronisch progrediente Erkrankung.

In zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet chronisch progredient verlaufender ILD wurden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen und vom G-BA im Beschluss berücksichtigt [3, 6].

Publikationstyp

Für die Nutzenbewertung wurden Studienberichte und Vollpublikationen berücksichtigt. Darüber hinaus können auch Studien berücksichtigt werden, für die ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vorliegt. Andere Publikationstypen, wie z. B. Konferenzabstracts oder Reviews, wurden als nicht ausreichend zur Bewertung einer Studie angesehen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nachfolgend werden diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, anhand von Einschlusskriterien charakterisiert. Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels [7].

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Nerandomilast (direkter Vergleich)

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**	**Ausschluss-grund**
Population	Erwachsene Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose	Patienten mit ausschließlich abweichenden Erkrankungen Kinder und Jugendliche <18 Jahre	A1
Intervention	Behandlung mit Nerandomilast 18 mg gemäß Fachinformation	Studien ohne Behandlung mit Nerandomilast Abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	Nintedanib	Abweichende Vergleichsarme bzw. Komparatoren	A3

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**	**Ausschluss-grund**
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Dimensionen wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Kein relevanter Endpunkt aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet	A4
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien etc.)	A5
Studiendauer	Studien mit einer Behandlungsdauer von ≥24 Wochen	Studien mit einer Behandlungsdauer von <24 Wochen	A6
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts)[a] Mehrfachpublikationen Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7

a: Im Zuge der Suche in der Cochrane-Datenbank können auch Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern gefunden werden. Da diesen keine verwendbaren Vollpublikationen zugrunde liegen, wurden derartige Einträge auf Ebene der Abstracts ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.2.3.2). Auf diese Weise gefundene Registereinträge wurden zuvor mit der Studienregistersuche abgeglichen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der systematischen Registerrecherche wurde eine nutzenbewertungsrelevante Studie für Nerandomilast identifiziert, die einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegte zVT Nintedanib zulässt.

Die direkt vergleichende Evidenz wird ergänzt um einen adjustierten indirekten Vergleich für Nerandomilast gegenüber Nintedanib mit Placebo als Brückenkomparator. Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-4 für Nerandomilast und Tabelle 4-5 für Nintedanib.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Nerandomilast (adjustierter indirekter Vergleich)

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**	**Ausschluss-grund**
Population	Erwachsene Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose	Patienten mit ausschließlich abweichenden Erkrankungen Kinder und Jugendliche <18 Jahre	A1
Intervention	Behandlung mit Nerandomilast 18 mg gemäß Fachinformation	Studien ohne Behandlung mit Nerandomilast Abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	- BSC[a] - Placebo (+BSC)	Abweichende Vergleichsarme bzw. Komparatoren	A3
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Dimensionen wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Kein relevanter Endpunkt aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet	A4
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien etc.)	A5
Studiendauer	Studien mit einer Behandlungsdauer von ≥24 Wochen	Studien mit einer Behandlungsdauer von <24 Wochen	A6
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts) Mehrfachpublikationen Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7

a: Die Umsetzung einer BSC entsprechenden Therapie auch innerhalb von Placebo-Armen wird für entsprechende Studien geprüft.
b: Im Zuge der Suche in der Cochrane-Datenbank können auch Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern gefunden werden. Da diesen keine verwendbaren Vollpublikationen zugrunde liegen, wurden derartige Einträge auf Ebene der Abstracts ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.2.3.2). Auf diese Weise gefundene Registereinträge wurden zuvor mit der Studienregistersuche abgeglichen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für Nintedanib (adjustierter indirekter Vergleich)

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**	**Ausschluss-grund**
Population	Erwachsene Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose	Patienten mit ausschließlich abweichenden Erkrankungen Kinder und Jugendliche <18 Jahre	A1
Intervention	Behandlung mit Nintedanib (Ofev®) gemäß Fachinformation	Studien ohne Behandlung mit Nintedanib Abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	- BSC[a] - Placebo (+BSC)	Abweichende Vergleichsarme bzw. Komparatoren	A3
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Dimensionen wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen	Kein relevanter Endpunkt aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet	A4
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien etc.)	A5
Studiendauer	Studien mit einer Behandlungsdauer von ≥24 Wochen	Studien mit einer Behandlungsdauer von <24 Wochen	A6
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts)[b] Mehrfachpublikationen Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7

a: Die Umsetzung einer BSC entsprechenden Therapie auch innerhalb von Placebo-Armen wird für entsprechende Studien geprüft.

b: Im Zuge der Suche in der Cochrane-Datenbank können auch Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern gefunden werden. Da diesen keine verwendbaren Vollpublikationen zugrunde liegen, wurden derartige Einträge auf Ebene der Abstracts ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.2.3.2). Auf diese Weise gefundene Registereinträge wurden zuvor mit der Studienregistersuche abgeglichen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich

eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ziel der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist es, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nerandomilast bzw. zu der zVT Nintedanib in dem Anwendungsgebiet PPF zu identifizieren, die einen Vergleich von Nerandomilast gegenüber der vom G-BA benannten zVT Nintedanib erlauben.

Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken:

- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Der Informationsstand bezieht sich auf den 08.06.2026 bzw. 11.06.2026. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt.

Für die Suche wurde die Plattform Ovid verwendet. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Im Zuge der Suche in der Cochrane-Datenbank können auch Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern gefunden werden. Entsprechende Einträge wurden auf Basis des Abstracts sowie des entsprechenden Studienregistereintrages nach relevanten Studien durchsucht und anhand der in diesem Abschnitt beschriebenen Kriterien bewertet. Wurden im Zuge der Bewertung relevante Studien identifiziert, wurden die entsprechenden Einträge mit den Ergebnissen der Suche des entsprechenden Studienregisters abgeglichen. Da die Einträge des Cochrane-Registers selbst aber keine verwendbaren Vollpublikationen darstellen, wurden entsprechende Einträge im Zuge der bibliografischen Recherche ausgeschlossen.

Die Studien wurden nach den in den Tabelle 4-3, Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand auf Volltextbasis statt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 (direkter Vergleich) und Abschnitt 4.3.2.1.1.2 (indirekter Vergleich) beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifikation relevanter Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Nerandomilast bzw. zu der zVT Nintedanib wurden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben folgende Register durchsucht:

- ClinicalTrials.gov
- European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)
- Clinical Trials Information System (CTIS)

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Registersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 (direkter Vergleich) bzw. 4.3.2.1.1.3 (indirekter Vergleich) beschrieben.

Zudem wurden die folgenden Studienergebnisdatenbanken nach Ergebnissen zu relevanten Studien durchsucht, die im Zuge der Recherche in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden:

- Suchportal der EMA

Der Informationsstand bezieht sich auf den 11.06.2026.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[4]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

[4] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses *genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Nutzenbewertung von Nerandomilast gegenüber der zVT Nintedanib liegt Evidenz aus einer direkt vergleichenden Studie an Patientinnen und Patienten vor, die Nerandomilast zusätzlich zu oder ohne eine stabile Nintedanib-Hintergrundtherapie erhalten haben.

Entsprechend ist die zVT Nintedanib formal nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten umgesetzt. Für Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie wurde ergänzend ein adjustierter indirekter Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator "BSC bzw. Placebo + BSC" durchgeführt.

Auf der Internetseite des G-BA wurde deshalb nach Ergebnissen zu Studien zu Nerandomilast oder Nintedanib gesucht, die im Zuge einer bibliografischen Literaturrecherche oder einer Studienregistersuche identifiziert und als nutzenbewertungsrelevant eingestuft wurden. Der Informationsstand bezieht sich auf den 08.06.2026.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) und die Studienregisterabfrage (Abschnitt 4.2.3.3) identifizierten Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien durch zwei Personen unabhängig voneinander auf Relevanz geprüft und selektiert. Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregistereinträge wurden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Nerandomilast gegenüber der zVT Nintedanib wird anhand folgender Evidenz bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PPF bestimmt:

- direkt vergleichende Evidenz aus der Studie FIBRONEER®-ILD
- ergänzende indirekt vergleichende Evidenz aus der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und den Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434

In Abschnitt 4.3.1.2.2 wird das Verzerrungspotenzial der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD auf Studienebene untersucht, in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.5.2 wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene untersucht. In Abschnitt 4.3.2.1.2.2 wird das Verzerrungspotenzial der Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 auf Studienebene untersucht, in den Abschnitten 4.3.2.1.3.1 bis 4.3.2.1.3.4 wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene untersucht. Beides erfolgte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F. In Abschnitt 4.4.1 wurde anschließend die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Nerandomilast gegenüber der zVT Nintedanib zusammenfassend bewertet. In Abschnitt 4.4.2 erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[5]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[6] beziehungsweise STROBE-Statements[7] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgte bei den eingeschlossenen RCT entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm) [8]. Danach sollte das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Intervention und die betrachteten Endpunkte mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Items 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie sind die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus sind Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und in der Analyse berücksichtigten Studienteilnehmer zu machen. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Studienteilnehmern nach der Randomisierung sind transparent und nachvollziehbar zu beschreiben. Zudem sind der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, anzugeben, um diese später möglicherweise in einen historischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14) [8, 9].

Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden Studienbericht, Protokoll und Statistischer Analyseplan (TSAP) herangezogen.

Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen werden in Tabelle 4-14 und Tabelle 4-16 dargestellt.

[5] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[6] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[7] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Charakterisierung der Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie der direkt vergleichenden Evidenz der eingeschlossenen Studie FIBRONEER®-ILD sowie der Patientinnen und Patienten für den ergänzend durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich von Nerandomilast der Studie FIBRONEER®-ILD gegenüber Nintedanib (die Studienpopulationen der Studien INBUILD® und 1199.434) erfolgte separat für die einzelnen Behandlungsarme. Für die Beschreibung dieser Populationen wurden die in Tabelle 4-6 abgebildeten demografischen und krankheitsspezifischen Faktoren berücksichtigt:

Tabelle 4-6: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigten demografischen und krankheitsspezifischen Faktoren

Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien	Nerandomilast	Nintedanib	
	FIBRONEER®-ILD	INBUILD®	1199.434
Demografie			
Geschlecht	●	●	●
Alter	●	●	●
Körpergewicht	●	●	●
Body-Mass-Index (BMI)	●	●	●
Region	●	●	●[a]
Raucherstatus	●	●	●
Krankheitsspezifische Charakteristika			
FVC	●	●	●
DL_{CO}	●	●	○
Sauerstoffsättigung via Pulsoxymetrie	●	○	○
Zeit seit ILD-Diagnose	●	●	●
Radiologische Beurteilung der PPF	●	●	●
Emphysem im HRCT	●	○	○
Zugrundeliegende ILD-Diagnose	●	●	●
Zusätzlicher Sauerstoffbedarf	●	○	○

●: Patientencharakteristika in der Studie erhoben.
○: Patientencharakteristika nicht verfügbar oder in der Studie nicht erhoben.
a: Die Studie 1199.434 wurde in ausschließlich chinesischen Zentren durchgeführt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Ergänzt wurde die Charakterisierung der Studienpopulation durch eine Gegenüberstellung der Anzahl der Studien- und Therapieabbrecher in den Behandlungsarmen sowie eine Gegenüberstellung der medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer.

Der Patientenfluss der berücksichtigten Studien wurde in einem Flussdiagramm dargestellt (Abbildung 51, Abbildung 52 und Abbildung 53 – Anhang 4-E), das die Verteilung der Studienteilnehmer auf die Behandlungsgruppen sowie deren Gründe für einen ggf. vorzeitigen Studienabbruch enthält.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierungen und Validität der betrachteten Endpunkte

4.2.5.2.2.1 Matrix der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte

Die in Tabelle 4-7 genannten Endpunkte wurden entsprechend der Kennzeichnung für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 4-7: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte

Studie	Nerandomilast	Nintedanib	
	FIBRONEER®-ILD	INBUILD®	1199.434
Endpunkt			
Mortalität			
Gesamtmortalität			
Gesamtmortalität	●	●	●
Morbidität			
Forcierte Vitalkapazität (FVC)			
FVC-Veränderung	●	○	○
Akute Exazerbationen			
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	●	●	●
Akute Exazerbation oder Tod	●	○	○
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen			
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod	●	○	○
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod	●	○	○
Gesamthospitalisierung			
Gesamthospitalisierung oder Tod	●	○	○
Sauerstoffbedarf			
Beginn einer Sauerstofftherapie	●	○	○
Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation	●	○	○
L-PF			
Veränderung des L-PF-Gesamtscores	●	○	○
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores	●	○	○
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores	●	○	○
Veränderung des L-PF-Husten-Scores	●	○	○
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores	●	○	○
Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores	●	○	○

Studie	Nerandomilast	Nintedanib	
	FIBRONEER®-ILD	INBUILD®	1199.434
Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores	●	○	○
Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores	●	○	○
Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores	●	○	○
Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores	●	○	○
PGI-S			
Veränderung des PGI-S-Dyspnoe-Scores	●	○	○
Veränderung des PGI-S-Husten-Scores	●	○	○
Veränderung des PGI-S-Fatigue-Scores (deskriptiv)	●	○	○
Verschlechterung des PGI-S-Dyspnoe-Scores	●	○	○
Verschlechterung des PGI-S-Husten-Scores	●	○	○
Lebensqualität und Gesundheitszustand			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score)			
Veränderung des EQ-5D VAS-Scores	●	●	○
Erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score)			
Veränderung des L-PF-Impact-Scores	●	○	○
Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores	●	○	○
Nebenwirkungen			
Gesamtraten UE			
UE jeglichen Schweregrades			
UE jeglichen Schweregrades	●	●	●
UE jeglichen Schweregrades unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	●	●	●
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	●	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	●	○	○
Schwerwiegende UE (SUE)			
SUE	●	●	●
SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	●	●	●
UE, die zum Therapieabbruch führten			
UE, die zum Therapieabbruch führten	●	●	●
UE, die zum Therapieabbruch führten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	●	●	●

Studie	Nerandomilast	Nintedanib	
	FIBRONEER®-ILD	INBUILD®	1199.434
UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)	●	○	○
UE nach SOC und PT			
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und nach PT	●	●	●
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und nach PT	●	○[a]	○[a]
SUE nach SOC und nach PT	●	●	●
Weitere Sicherheitsendpunkte			
HADS			
HADS Anxiety-Score	●	○	○
HADS Depression-Score	●	○	○
C-SSRS			
Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (deskriptiv)	●	○	○

●: Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.
○: Endpunkt nicht erhoben bzw. nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
a: In den Studien INBUILD® und 1199.434 liegt das PT Diarrhö differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad ≥3; <3) vor.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die in diesem Kapitel beschriebenen Operationalisierungen ergeben sich aus den Präspezifikationen der jeweiligen Studie. Abweichungen von den Präspezifikationen sind in Abschnitt 4.2.5.2.3 erläutert. Die detaillierte Beschreibung der Endpunkt-Operationalisierungen und die Beschreibung des jeweiligen Verzerrungspotentials wird in den Abschnitten 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3 ausgeführt.

Im Folgenden werden die Endpunkte primär bezüglich ihrer Patientenrelevanz und Validität bewertet.

4.2.5.2.2.2 Mortalität

Die Mortalität im Sinne einer Verlängerung des Überlebens gehört gemäß AM-NutzenV zu den zentralen und patientenrelevanten Nutzendimensionen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [5].

Patientinnen und Patienten mit progredient fibrosierender ILD weisen eine schwerwiegende Erkrankung mit deutlich erhöhter Mortalität auf [10-13]. Effekte der Behandlung mit Nerandomilast auf die Mortalität werden unmittelbar durch den Endpunkt „Gesamtmortalität“ erfasst und bewertet.

Gesamtmortalität

Patientenrelevanz

Vor dem Hintergrund des rasch fortschreitenden Phänotyps der PPF ist analog zur IPF davon auszugehen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate vergleichsweise gering und sogar in Teilen schlechter als bei vielen Krebserkrankungen ist [14]. Die verfügbaren Daten zeigen, dass sich seit der Einführung antifibrotischer Wirkstoffe die Prognose betroffener Patientinnen und Patienten verbessert hat; dennoch bleibt die Sterblichkeit weiterhin hoch [15-19]. Für Kohorten, die antifibrotisch behandelt wurden, wird eine mediane Überlebenszeit von 4,5-6 Jahren berichtet [12, 13]. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist ein wichtiges Ziel der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit progredient fibrosierender Verlaufsform und daher von hoher Patientenrelevanz.

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

In der Studie FIBRONEER®-ILD wurde der Endpunkt „Gesamtmortalität“ mit folgender Operationalisierung untersucht:

- *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache*

  Definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod, unabhängig von der Ursache.

  In der primären Analyse der Studie FIBRONEER®-ILD wurden Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, zum Zeitpunkt der Lungentransplantation zensiert.

  Aus klinischer Sicht ist die Zensierung von Ereignissen, die nach einer Lungentransplantation auftreten, sinnvoll, da ab diesem Zeitpunkt die PPF diagnostisch nicht mehr vorliegt. Die zur Krankenvorgeschichte der eigenen Lunge gehörende ILD wird nach einer Lungentransplantation in der Regel nicht mehr als aktive Diagnose geführt, da das erkrankte Organ entfernt wurde.

  Nach einer erfolgten Lungentransplantation wurden Nerandomilast und/oder Nintedanib abgesetzt.

  Entsprechend erfüllt die Patientin bzw. der Patient hinsichtlich Indikation, Intervention und Vergleichstherapie die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung nicht mehr.

  Eine Sensitivitätsanalyse, bei der die Patientinnen und Patienten nach einer Lungentransplantation mit ihrer Beobachtungszeit und ggf. auftretenden Endpunktereignissen berücksichtigt wurden, wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend ausgewertet und berichtet.

Die detaillierte Operationalisierung des Endpunkts findet sich im Ergebnisabschnitt in Tabelle 4-21 (direkter Vergleich).

Aufgrund der eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit ist der Überlebensstatus auch im Fall des vorzeitigen Studienabbruchs einer Patientin bzw. eines Patienten in der Regel zu späteren

Zeitpunkten noch zweifelsfrei feststellbar. Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)

In den Studien INBUILD® und 1199.434 wurde der Endpunkt „Gesamtmortalität“ mit folgender Operationalisierung untersucht:

- *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache*

  Definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod, unabhängig von der Ursache.

Die detaillierte Operationalisierung des Endpunkts findet sich im Ergebnisabschnitt in Tabelle 4-101 (adjustierter indirekter Vergleich). Die Operationalisierungen zwischen den Nintedanib-Studien waren vergleichbar; zudem waren diese zu der Operationalisierung in der Nerandomilast-Studie gleichwertig.

4.2.5.2.2.3 Morbidität

Die Morbidität im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustands oder einer Verkürzung der Krankheitsdauer gehört gemäß AM-NutzenV zu den zentralen und patientenrelevanten Nutzendimensionen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [5].

Dabei wird gemäß AM-NutzenV je nach Ausmaß und Schwere der gelinderten Symptome der Zusatznutzen gegenüber der zVT als erheblich, beträchtlich oder gering quantifiziert. Eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen stellt einen erheblichen Zusatznutzen dar, während bei einer Abschwächung schwerwiegender Symptome, oder einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt. Wird eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung erreicht, ist dies als geringer Zusatznutzen definiert [5].

Die PPF geht mit einer hohen Symptomlast und einer erheblichen Beeinträchtigung des Gesundheitszustands einher. Daher ist neben der Progressionshemmung die Symptomkontrolle ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der Erkrankung [1, 20].

Die Morbidität der PPF ist einerseits durch alltägliche, belastende Symptome der Erkrankung geprägt, und andererseits durch plötzliche akute Verschlechterungen der ILD, sogenannten akuten Exazerbationen.

Die akute Exazerbation stellt dabei nicht nur eine Notfallsituation dar, sondern ist auch prognostisch hochrelevant. Leitsymptom ist die akute respiratorische Verschlechterung, mit einer deutlichen Zunahme der Dyspnoe.

Neben der akuten Exazerbation sind auch aufgrund anderer Ursachen häufig Krankenhausbehandlungen erforderlich, sowohl wegen respiratorischer Probleme, als auch durch Komorbiditäten und einer allgemeinen Erhöhung der Morbidität.

Der Alltag der Patientinnen und Patienten wird durch Symptome wie Dyspnoe oder Husten bestimmt. Hinzu kommen Müdigkeit und Erschöpfung (Fatigue), die einfache Alltagsaktivitäten zunehmend erschweren und im fortgeschrittenen Stadium unmöglich machen.

Supportive Therapien wie die Versorgung mit Sauerstoff durch eine Nasensonde verbessern zwar das Befinden der Patientinnen und Patienten, schränken jedoch den Bewegungsradius ein oder machen Aktivitäten außerhalb des Hauses aufwändig und umständlich.

Effekte der Behandlung mit Nerandomilast auf die Morbidität wurden durch die Endpunkte „FVC“, „Akute Exazerbationen“, „respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen“, „Gesamthospitalisierung“, „Sauerstoffbedarf“, „L-PF“ und „PGI-S“ erfasst und bewertet.

Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Patientenrelevanz

Der fortschreitende, irreversible Verlust der Lungenfunktion ist das Kernmerkmal chronisch progredient fibrosierender ILD. Durch die zunehmende Fibrosierung verliert die Lunge mehr und mehr ihre Funktionsfähigkeit und ist irgendwann nicht mehr in der Lage, den Körper ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen und damit am Leben zu erhalten.

Daher ist die Verlangsamung der Krankheitsprogression ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der PPF [1, 20].

Gemessen wird die Lungenfunktion üblicherweise mittels der FVC. Die FVC ist das Lungenvolumen, das nach maximaler Einatmung forciert ausgeatmet werden kann. Die FVC stellt einen der meistverwendeten Endpunkte in klinischen Studien zu fibrotischen Lungenerkrankungen dar und wird als eines der wichtigsten Instrumente zur Erfassung des Krankheitsfortschritts angesehen [21, 22].

Die Lungenfunktion ist eine Vitalfunktion des menschlichen Körpers. Bei Patientinnen und Patienten mit ILD, die bereits unter einer eingeschränkten Lungenfunktion und damit verbundenen Symptomen leiden, wirkt sich eine weitere Abnahme des Atmungsvolumens unmittelbar auf das Leistungsniveau und Dyspnoe aus [23-25]. Daher ist der Verlust der Lungenfunktion patientenrelevant.

Zudem gilt die FVC als starker Prädiktor für Mortalität [26, 27]. Hierzu wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet anderer chronischer PF-ILD[8] bei Erwachsenen von der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer Ingelheim) eine Surrogatvalidierung vorgelegt [28]. Diese Analyse basierte auf einem anhand einer systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche identifizierten Studienpool und legte mittels Metaregressionsmodell den deutlichen Zusammenhang zwischen FVC-Veränderung und Mortalität dar. Der G-BA hat die vorgelegten Daten als nicht ausreichend erachtet, um auf Basis der FVC einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität abzuleiten, die Ergebnisse zur FVC jedoch ergänzend im Beschluss unter Morbidität dargestellt [29]. Basierend auf Daten zu fibrotischen Lungenerkrankungen unter Erwachsenen liegt jedoch eine große Datenevidenz

[8] Der Begriff progrediente pulmonale Fibrose (PPF) ist synonym zum Begriff progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (PF-ILD) zu verstehen. Die Bezeichnung PPF entspricht der aktuellen vorgeschlagenen Nomenklatur [1] und wird im vorliegenden Dossier primär verwendet. Aus zulassungshistorischen Gründen wird die IPF, die als Modellerkrankung einer progredient fibrosierenden ILD gilt, nicht als Teil der Indikation PPF betrachtet. Im vorliegenden Dossier wird diese Konvention übernommen.

vor, die auf eine starke kausale Korrelation zwischen der krankheitsbedingten Abnahme der FVC und der Mortalität schließen lässt [30, 31]. Im vorliegenden Dossier wurde die FVC unter der Morbidität dargestellt.

Darüber hinaus korrelieren Veränderungen in der FVC mit klinischen Manifestationen der Erkrankung. Ein erkennbarer Zusammenhang besteht hierbei z. B. in der Korrelation zwischen Veränderungen in der FVC und einem Progress der Erkrankung erfasst im Rahmen von HRCT [32, 33].

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

Primärer Endpunkt der Studie FIBRONEER®-ILD zur Messung des Fortschreitens der Lungenerkrankung war die „Veränderung der FVC“ mit folgender für die vorliegende Nutzenbewertung relevanter Operationalisierung:

- *Veränderung der FVC*
  Definiert als die absolute Veränderung der FVC (ml) vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche.

Die Erhebung in der Studie FIBRONEER®-ILD erfolgte zu Woche 1 (Ausgangswert), 2, 6, 12, 18, 26, 36, 44, 52 und alle weiteren zwölf Wochen bis zum Studienende.

Die detaillierte Operationalisierung der Endpunkte kann im Ergebnisabschnitt der Tabelle 4-25 entnommen werden.

Die Bestimmung der FVC erfolgte in der Studie mittels Spirometrie unter Einhaltung der Kriterien der American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) [34]. Referenz-Normalwerte wurden bei jedem Besuch gemäß einer durch die Global Lung Function Initiative (GLI) entwickelten und validierten Methodik berechnet [35]. Der dargestellte Endpunkt ist daher als valide anzusehen.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)

Für den ergänzenden indirekten Vergleich hat sich Boehringer Ingelheim an denjenigen Endpunkten orientiert, die in der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nintedanib im Anwendungsgebiet der PPF bzw. PF-ILD durch den G-BA zugrunde lagen.

Akute Exazerbationen

Patientenrelevanz

Bei progredient fibrosierenden ILD kann es im Krankheitsverlauf zu akuten Exazerbationen kommen, plötzlich auftretenden rapiden Verschlechterungen der ILD und des Gesundheitszustandes. Leitsymptom der akuten Exazerbation ist dabei das Neuauftreten oder die Zunahme einer Dyspnoe [36, 37].

Akute Exazerbationen können ohne erkennbare äußere Ursache (idiopathisch) auftreten, haben häufig jedoch einen Auslöser, beispielsweise eine Infektion. Durch Infektionen ausgelöste

Exazerbationen sind seit der Aktualisierung der Diagnosekriterien im Jahr 2016 Teil der medizinischen Definition. Insgesamt machen sie etwa 20% der akuten Exazerbationen aus, wobei die Rate saisonal auch deutlich höher liegen kann [38, 39].

Die plötzliche Zunahme der Dyspnoe ist für sich schon sehr belastend für die Patientinnen und Patienten, und stellt eine schwerwiegende Verschlechterung der Symptomatik dar. Dazu kommen meist weitere Symptome, wie Husten, vermehrtes Sputum, Auftreten von Fieber und grippeähnlichen Beschwerden [36, 37]. Aufgrund der akut oder potenziell lebensbedrohlichen Situation und der Notwendigkeit für intensive Diagnostik und Therapie (z. B. hochdosierte Steroide, Sauerstoffgabe, ggf. invasive Beatmung) erfolgt die Behandlung fast immer stationär, häufig sogar auf der Intensivstation [40, 41]. Dies stellt einen zusätzlichen Einschnitt in das Leben der Patientinnen und Patienten dar. Akute Exazerbationen bedeuten eine weitere Verschlechterung des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten, leiten oftmals den Beginn einer beschleunigten Krankheitsprogression ein und haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Sterblichkeit [37]. Für Patientinnen und Patienten mit PPF, die eine akute Exazerbation erleiden, wird ein medianes Überleben von nur etwa 21–30 Monaten berichtet [42].

Akute Exazerbationen stellen schwerwiegende Symptome der Erkrankung dar und sind daher gemäß AM-NutzenV unmittelbar patientenrelevant [5].

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die gemeinsame Betrachtung der beiden Ereignisse – akute Exazerbation und Tod jeglicher Ursache – aus folgenden Gründen sinnvoll: Beide Komponenten stellen bereits für sich betrachtet patientenrelevante Endpunkte dar. Zudem besteht ein deutlicher Zusammenhang: Die akute Exazerbation stellt ein akut bzw. potenziell lebensbedrohliches Ereignis dar und geht mit einer hohen Sterblichkeit einher, sowohl unmittelbar als auch innerhalb der nächsten Monate nach dem Ereignis [42]. Der Tod stellt dementsprechend den schlechtesten Ausgang einer akuten Exazerbation dar. Somit sind beide Komponenten des Endpunkts als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads einzuschätzen, um die Betrachtung als kombinierten Endpunkt zu begründen [43]. In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der Endpunkt „akute Exazerbation oder Tod“ bereits vom G-BA akzeptiert und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [3].

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

In der Studie FIBRONEER®-ILD wurde eine akute Exazerbation definiert als eine akute, klinisch bedeutsame respiratorische Verschlechterung, die durch den Nachweis einer neuen, weit verbreiteten alveolären Auffälligkeit gekennzeichnet ist und alle folgenden Kriterien erfüllt:

- akute Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, typischerweise von weniger als einem Monat Dauer
- im CT neu aufgetretene bilaterale Milchglastrübung und/oder Konsolidierung überlagert von einem Hintergrundmuster, das mit einer fibrosierenden ILD vereinbar ist
- Verschlechterung ist nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung erklärbar.

Die in der Studie verwendete Definition steht im Einklang mit den Empfehlungen zur Diagnose akuter Exazerbationen bei Patientinnen und Patienten mit progredienter ILD und folgt den aktuellen Diagnosekriterien nach Collard et al. 2016, in denen Infektionen als Auslöser akuter Exazerbationen nicht mehr ausgeschlossen sind [37, 44].

Ereignisse, die durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt klinisch als akute Exazerbation bewertet wurden, jedoch aufgrund fehlender CT -Aufnahme nicht die oben genannten bildgebenden Diagnosekriterien erfüllten, wurden als „vermutete“ akute Exazerbation („suspected exacerbation“) kategorisiert.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte im eCRF standardisiert basierend auf konkreten symptombezogenen und klinischen Merkmalen anhand prädefinierter Kriterien und wird daher als valide erachtet.

In der *primären* Analyse des Endpunkts „akute Exazerbation oder Tod“ in der Studie FIBRONEER®-ILD wurden alle durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin klinisch als akute Exazerbation bewerteten Ereignisse berücksichtigt („confirmed or suspected exacerbation“). In einer präspezifizierten Sensitivitätsanalyse wurden daneben ausschließlich die CT-bestätigten akuten Exazerbationen („confirmed exacerbation“) oder Tod analysiert.

Diese präspezifizierten Endpunktdefinitionen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung übernommen und zur besseren Unterscheidung als „CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod“ („confirmed exacerbation“) und „akute Exazerbation oder Tod“ („confirmed or suspected exacerbation“) benannt, mit folgender Operationalisierung:

- *Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache*

  Definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Eintreten der ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder des Todes, unabhängig von der Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.

- *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache*

  Definiert analog Endpunkt „CT-bestätigte akute Exazerbationen oder Tod“; es wurden jedoch neben „CT-bestätigten“ auch „vermutete“ Exazerbationen („confirmed or suspected“ exacerbations) berücksichtigt.

Die detaillierte Operationalisierung der Endpunkte kann im Ergebnisteil Tabelle 4-28 (direkter Vergleich) entnommen werden.

In der primären Analyse der Studie FIBRONEER®-ILD wurden Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, zum Zeitpunkt der Lungentransplantation zensiert. Analog zum Endpunkt Gesamtmortalität wurde für beide Operationalisierungen eine Sensitivitätsanalyse, bei der die Patientinnen und Patienten nach einer Lungentransplantation mit ihrer Beobachtungszeit und ggf. auftretenden Endpunktereignissen berücksichtigt wurden, ergänzend ausgewertet und berichtet.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)

Auch in den Studien INBUILD® und 1199.434 wurden die oben bei der Studie FIBRONEER®-ILD genannten Kriterien für ein Vorliegen einer akuten Exazerbation entsprechend den aktuellen Diagnosekriterien nach Collard et al. 2016 herangezogen. Es wurde folgende Operationalisierung untersucht:

- *Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache*

  Definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Eintreten der ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder des Todes, unabhängig von der Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.

Die detaillierte Operationalisierung des Endpunkts kann im Ergebnisteil Tabelle 4-105 (adjustierter indirekter Vergleich) entnommen werden. Die Operationalisierungen in den Nintedanib-Studien waren vergleichbar; zudem waren diese zu der Operationalisierung in der Nerandomilast-Studie gleichwertig.

Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen

Patientenrelevanz

Neben akuten Exazerbationen wird bei Patientinnen und Patienten mit PPF im Krankheitsverlauf häufig auch wegen anderer respiratorischer Ursachen eine Behandlung im Krankenhaus erforderlich. Insbesondere sind dies Pneumonien und Bronchitiden aufgrund unterschiedlicher Ursachen und Erreger. Durch die Notwendigkeit einer stationären Behandlung sind diese Ereignisse unmittelbar patientenrelevant und bilden eine schwerwiegende Morbidität ab.

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

In der Studie FIBRONEER®-ILD wurden als weitere respiratorisch-assoziierte klinische Endpunkte der Endpunkt „respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod“ sowie der kombinierte klinische Endpunkt „Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod“ (Key secondary Endpunkt) mit folgenden Operationalisierungen analysiert:

- *Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache*

  Definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Eintreten der ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder des Todes, unabhängig von der Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.

- *Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache*

  Definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt einer respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder einer akuten

Exazerbation oder des Todes, unabhängig von der Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.

Die detaillierte Operationalisierung der Endpunkte kann Tabelle 4-32 entnommen werden.

Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen wurden im eCRF standardisiert erhoben und die respiratorische Ursächlichkeit in einem Review verblindet beurteilt. Die Erhebung von akuten Exazerbationen erfolgte im eCRF standardisiert basierend auf konkreten symptombezogenen und klinischen Merkmalen anhand prädefinierter Kriterien. Die Erhebung aller Einzelkomponenten wird daher als valide erachtet.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)

Dieser Endpunkt wurde in den Studien INBUILD® sowie 1199.434 nicht erhoben.

Gesamthospitalisierung

Patientenrelevanz

Hospitalisierungen sind unabhängig von ihrer Ursache patientenrelevant und bilden schwerwiegende Verschlechterungen des Gesundheitszustandes ab. Der G-BA hat Gesamthospitalisierungen in der Niederschrift zur Beratung im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevanten Endpunkt aufgeführt [2]. Der G-BA hat den Endpunkt Gesamthospitalisierungen in unterschiedlichen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [45-47]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet der PPF bzw. ILD liegen entsprechende Bewertungen noch nicht vor.

Die PPF ist eine Erkrankung mit hoher Morbidität. Die der ILD zugrunde liegende Erkrankung kann je nach ihrer Art und dem Krankheitsverlauf in unterschiedlichem Ausmaß zur allgemeinen Morbidität beitragen. Zudem sind die Patientinnen und Patienten meist älter und haben oft eine oder mehrere Komorbiditäten. Daher sind neben respiratorischen Ursachen auch aus anderen Gründen häufige Krankenhausbehandlungen erforderlich.

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung oder Tod“ wurde in der Studie FIBRONEER®-ILD mit folgender Operationalisierung untersucht:

- *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache*

  Definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Eintreten der ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder des Todes, unabhängig von der Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.

Die detaillierte Operationalisierung des Endpunkts kann Tabelle 4-35 entnommen werden.

Hospitalisierungen wurden im eCRF standardisiert erhoben. Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist als valide anzusehen.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)

Für den ergänzenden indirekten Vergleich hat sich Boehringer Ingelheim an denjenigen Endpunkten orientiert, die in der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nintedanib im Anwendungsgebiet der PPF bzw. PF-ILD durch den G BA zugrunde lagen.

Sauerstoffbedarf

Patientenrelevanz

Bei Betroffenen mit ILD stellt der Sauerstoffmangel bzw. die Hypoxämie ein häufiges Symptom dar, oft sogar in Ruhe [48]. Eine ergänzende Sauerstofftherapie dient der Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Linderung von Dyspnoe und der Verbesserung der Schlafqualität. Der Bedarf der Menge (Flussrate) an zusätzlichem Sauerstoff und die Bedarfssituation (nur zum Schlafen, auch bei körperlicher Anstrengung oder sogar in Ruhe) spiegelt dabei direkt die Symptomlast und den Krankheitsfortschritt wider.

Für Patientinnen und Patienten mit ILD stellt die Sauerstofftherapie eine medizinische Maßnahme dar, die einerseits Symptome lindert, andererseits aber auch Einschränkungen der Mobilität und sozialen Teilhabe mit sich bringt. Eine längere Unabhängigkeit von der Sauerstoffversorgung bedeutet mehr Eigenständigkeit und weniger Einschränkungen im Alltag und bei sozialen Aktivitäten. Somit steht ein geringerer Sauerstoffbedarf nicht nur für eine bessere Symptomkontrolle, sondern auch für eine konkrete Verbesserung des Lebensalltags der Patientinnen und Patienten.

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

Der Sauerstoffbedarf wurde in der Studie FIBRONEER®-ILD im Zusammenhang mit der Erhebung des Patienten-Fragebogens Living with pulmonary Fibrosis (L-PF) erfasst. Über insgesamt fünf Zusatzfragen zum L-PF gaben die Patientinnen und Patienten an, ob sie eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigten, und wenn ja, in welcher Bedarfssituation (beim Schlafen und/oder unter körperlicher Anstrengung oder immer) und wie hoch in der jeweiligen Bedarfssituation die üblicherweise verwendete Sauerstoff-Flussrate war.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Endpunkte „Beginn einer Sauerstofftherapie“ und „Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation“ aus der Studie FIBRONEER®-ILD dargestellt und durch folgende Operationalisierungen abgebildet:

- *Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie*

  Definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt der Initiierung einer Sauerstofftherapie in jeglicher Bedarfssituation, d. h. im Schlaf, bei körperlicher Aktivität oder in Ruhe.

- *Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie, zur Verschlechterung der Bedarfssituation oder zur Erhöhung der Sauerstoffzufuhr*

  Definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt, an dem eins der folgenden Ereignisse eintrat: Beginn einer Sauerstofftherapie

bei Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keinen supportiven Sauerstoff benötigten, eine Verschlechterung der Sauerstoff-Bedarfssituation bei Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn supportiven Sauerstoff benötigten; oder ein Anstieg der Sauerstoffflussrate innerhalb der jeweiligen Bedarfssituation (im Schlaf, bei körperlicher Aktivität oder in Ruhe), bei Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn supportiven Sauerstoff benötigten.

Die detaillierte Operationalisierung der Endpunkte kann Tabelle 4-38 entnommen werden.

Die Angaben zum Sauerstoffbedarf wurden standardisiert durch präspezifizierte Abfragen verblindet erhoben und sind daher als valide anzusehen.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)

Dieser Endpunkt wurde in den Studien INBUILD® sowie 1199.434 nicht erhoben.

Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF)

Patientenrelevanz

Die PPF geht mit einer erheblichen Beeinträchtigung des Gesundheitszustands einher, die durch die alltäglich von Patientinnen und Patienten verspürten Symptome und Beschwerden wie beispielsweise insbesondere Dyspnoe, Husten und Fatigue direkt wahrgenommen wird.

Die Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, deren Abschwächung, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie die Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung stellt gemäß AM-NutzenV einen therapierelevanten Nutzen dar und ist unmittelbar patientenrelevant [5].

Mittels des Fragebogens Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) können in Studien die Leitsymptome Dyspnoe, Husten und Fatigue der PPF erfasst werden sowie die patientenspezifische Wahrnehmung der Symptome. Zudem erfasst der Fragebogen die Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten.

Der L-PF Fragebogen wurde in Zusammenarbeit mit Patientinnen und Patienten mit Lungenfibrose entwickelt und stellt eine Weiterentwicklung des L-IPF dar, welcher auf dem Fragebogen „A Tool to Assess Quality of Life in IPF (ATAQ-IPF)“ basiert [49]. Änderungen im L-IPF im Vergleich zum ATAQ-IPF wurden im Zuge einer Bewertung durch die FDA vorgenommen. In Zusammenarbeit mit IPF-Patientinnen und -Patienten wurde der Fragebogen im Anschluss auf seine Verständlichkeit und Anwendbarkeit im Anwendungsgebiet getestet.

Analog zum L-IPF besteht der L-PF Fragebogen aus zwei Modulen: Symptome der pulmonalen Fibrose (Symptoms) und Auswirkungen der pulmonalen Fibrose auf die Lebensqualität (Impact) [50].

Das Modul zu den Symptomen umfasst 23 Items, die in die drei Bereiche Dyspnoe, Husten und Fatigue unterteilt werden. Das Modul zu den Auswirkungen der pulmonalen Fibrose auf die Lebensqualität umfasst 21 Items, sodass sich der Fragebogen insgesamt aus 44 Items zusammensetzt (Abbildung 4).

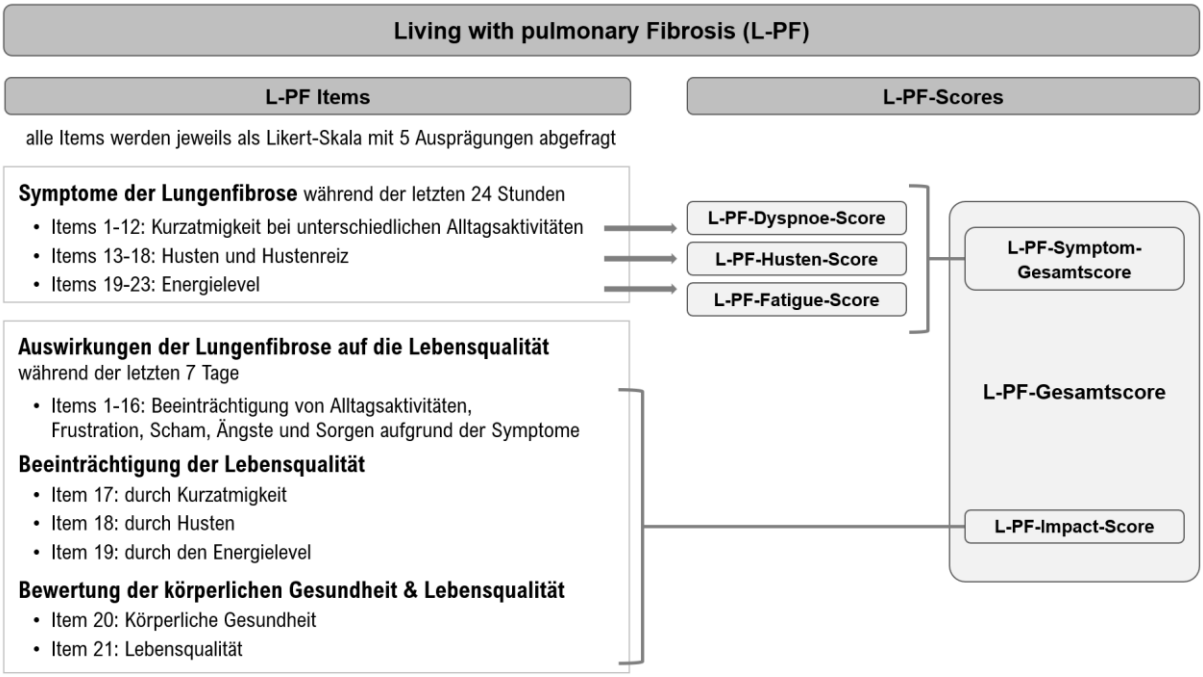


Abbildung 4: Items und Scores des L-PF-Fragebogens

Das Symptomatik-Modul des L-PF erfasst das Ausmaß der Symptome sowie den Grad der Vermeidung von Tätigkeiten aufgrund von Symptomatik innerhalb der letzten 24 Stunden. Erhoben wird die Dyspnoe bei Alltagstätigkeiten (wie Anziehen, Treppensteigen, Gehen, Körperpflege, Haushalt, Tragen von kleinen Lasten), die Intensität von Husten, sowie das Energieniveau (Fatigue) der Patientinnen und Patienten. Innerhalb des Symptomatik-Moduls lassen sich Einzelscores für die Domänen „Dyspnoe“, „Husten“ und „Fatigue“ berechnen, sowie der zusammenfassende Symptom-Gesamtscore.

Das Impact-Modul des L-PF erfasst das Ausmaß, in welchem sich die Lungenfibrose bzw. die Symptome auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten sieben Tage ausgewirkt hat. Das Modul bildet die von den Patientinnen und Patienten erlebten Einschränkungen, Frustrationen, Scham, Ängste und Sorgen durch die Erkrankung und Symptome ab und ist Grundlage zur Berechnung des L-PF-Impact-Scores.

Aus dem Mittelwert des Symptom-Gesamtscores und des Impact-Scores lässt sich der L-PF-Gesamtscore errechnen. Die Scores des L-PF nehmen Werte zwischen 0 und 100 an, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden in der Dimension Morbidität die Endpunkte „L-PF-Gesamtscore“, „L-PF-Symptom-Gesamtscore“, „L-PF-Dyspnoe-Score“, „L-PF-Husten-Score“, sowie der „L-PF-Fatigue-Score“ dargestellt. Der L-PF-Impact-Score erhebt die erkrankungsbezogene Lebensqualität und wurde daher Abschnitt 4.2.5.2.2.4 zugeordnet.

Vor dem Hintergrund des chronisch progredienten Krankheitsverlaufs des vorliegenden Anwendungsgebiets ist insbesondere die Vermeidung einer Verschlechterung von Symptomen und der krankheitsbezogenen Lebensqualität patientenrelevant.

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

In der Studie FIBRONEER®-ILD wurde der L-PF Fragebogen erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden folgende Operationalisierungen betrachtet:

- *Veränderung des L-PF-Gesamt-/Symptom-Gesamt-/Dyspnoe-/Husten-/Fatigue-Scores*

  Definiert als die absolute Veränderung des jeweiligen L-PF-Scores vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche.

- *Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Gesamt-/Symptom-Gesamt-/Dyspnoe-/Husten-/Fatigue-Scores um ≥15 Punkte*

  Definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt, an dem eine erstmalige Verschlechterung um ≥15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert aufgetreten ist.

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD zu Woche 1, 12, 26, 36, 44, 52 und anschließend alle zwölf Wochen bis zum Behandlungsende.

Die detaillierte Operationalisierung der Endpunkte kann dem Ergebnisteil Tabelle 4-42 entnommen werden.

Der L-PF Fragebogen ist dafür vorgesehen, bei Patientinnen und Patienten mit allen Formen von progressiv fibrosierender ILD eingesetzt zu werden [51]. Der Inhalt des Fragebogens, inklusive Items und Antwort-Skalen, wurde systematisch basierend auf qualitativer Evidenz entwickelt [52, 53]. Die Reliabilität und Validität des Fragebogens wurden bereits bei PPF-Patientinnen und -Patienten untersucht [53, 54]. Weitere Untersuchungen zur Reliabilität, Validität sowie Sensitivität der L-PF Gesamt-Scores (L-PF-Symptom-Gesamtscore, L-PF-Impact-Score) sowie einzelnen Symptom-Scores (Dyspnoe-/Husten-/Fatigue-Scores) erfolgten im Rahmen der Studie FIBRONEER®-ILD mit supportiver Evidenz zur strukturellen Validität aus Studiendaten der INBUILD®. Es konnte gezeigt werden, dass die Gesamt-Scores sowie die einzelnen Symptom-Scores reliabel sowie valide sind und zudem sensitiv auf Änderungen reagieren, sodass der Fragebogen insgesamt adäquate psychometrische Eigenschaften aufweist [55]. Die Ergebnisse sind konsistent zu denen bei Patientinnen und Patienten mit IPF [55].

Der Fragebogen wurde von den Patientinnen und Patienten selbständig ausgefüllt. Der Endpunkt L-PF wurde standardisiert verblindet erhoben und ist als valide anzusehen.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)

Für den ergänzenden indirekten Vergleich hat sich Boehringer Ingelheim an denjenigen Endpunkten orientiert, die in der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nintedanib im Anwendungsgebiet der PPF bzw. PF-ILD durch den G-BA zugrunde lagen.

Patient's Global Impression of Severity (PGI-S)

Patientenrelevanz

Neben dem L-PF wurden in der Studie FIBRONEER®-ILD die Schwere der Leitsymptome der PPF – Husten, Dyspnoe und Fatigue – zusätzlich über den Fragebogen Patient's Global Impression of Severity (PGI-S) durch die Patientinnen und Patienten selbst erfasst.

Die patientenberichtete Einschätzung der Schwere der krankheitsbezogenen Symptome ist patientenrelevant. In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren wurde der Fragebogen bereits vom G-BA anerkannt [56, 57].

Der PGI-S fragt die Schwere von Husten, Dyspnoe und Fatigue ab, wie sie die Patientinnen und Patienten während der letzten sieben Tage (Husten, Dyspnoe), bzw. 24 Stunden (Fatigue) wahrgenommen haben. Die Abfrage erfolgt mittels Likert-Skalen mit sechs Ausprägungen (Husten, Dyspnoe), bzw. fünf Ausprägungen (Fatigue):

- Husten, Dyspnoe: nicht vorhanden; sehr mild; mild; moderat; schwer; sehr schwer
- Fatigue: keine Symptome; mild; moderat; schwer; sehr schwer

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

In der Studie FIBRONEER®-ILD wurden zum PGI-S die Endpunkte „PGI-S-Dyspnoe-Score", „PGI-S-Husten-Score", „PGI-S-Fatigue-Score" erhoben und wurden mit jeweils folgender Operationalisierung betrachtet:

- *Veränderung des PGI-S-Husten/Dyspnoe/Fatigue-Scores*

  Definiert als die absolute Veränderung des jeweiligen PGI-S Scores vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche.

- *Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S-Husten/Dyspnoe-Scores*

  Definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt, an dem eine erstmalige Verschlechterung um ≥1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert aufgetreten ist.

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD zu Woche 1, 12, 26, 36, 44, 52 und anschließend alle zwölf Wochen bis zum Behandlungsende.

Die detaillierte Operationalisierung der Endpunkte kann Tabelle 4-47 entnommen werden. Die Auswertung für den PGI-S Fatigue-Score erfolgte aufgrund der geringen Rücklaufquote zu Baseline ausschließlich deskriptiv (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.7).

Der Fragebogen wird in klinischen Studien für diverse Erkrankungen verwendet [58-60]. Die Validierungsstudie von Swigris et al. (2024) zeigt, dass die PGI-S-Items für Dyspnoe, Husten und Fatigue bei ILD-Patientinnen und Patienten klinisch sinnvoll sind, da sie von den Betroffenen klar beschrieben, zuverlässig kategorisiert und mit nachvollziehbaren Schwellen für bedeutsame Veränderungen hinterlegt werden konnten [61].

Der PGI-S wurde von den Patientinnen und Patienten selbständig ausgefüllt. Der Endpunkt wurde standardisiert verblindet erhoben und ist als valide anzusehen.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)
Dieser Endpunkt wurde in den Studien INBUILD® sowie 1199.434 nicht erhoben.

4.2.5.2.2.4 Lebensqualität und Gesundheitszustand

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gehört gemäß AM-NutzenV die Lebensqualität im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität zu den zentralen und patientenrelevanten Nutzendimensionen [5].

Die PPF ist eine schwere chronische Erkrankung, die mit zunehmender Dauer zu erheblichen Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betroffener Patientinnen und Patienten führt. Die negativen Auswirkungen der Erkrankung sind dabei für Patientinnen und Patienten mit PPF unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung zu beobachten. Vor allem das Auftreten von Dyspnoe und Husten kann im Hinblick auf eine Verschlechterung der Lebensqualität als dominanter Faktor gesehen werden. Ein entsprechender Zusammenhang wurde dabei für Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD [62, 63], RA-ILD [64], interstitieller Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen (IPAF) [65], Hypersensitivitätspneumonie [66] und ILD aufgrund von Sarkoidose [67] nachgewiesen. Symptome wie Dyspnoe, Husten, Fatigue sowie eingeschränkte Mobilität beinträchtigen zudem die Teilhabe der Patientinnen und Patienten am gesellschaftlichen und sozialen Leben. Aufgrund der kontinuierlichen Progression der PPF besteht ein wichtiges Therapieziel in der Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Krankheitsverlauf. Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gehört die Verbesserung der Lebensqualität zu den zentralen betrachteten Nutzendimensionen [5].

Effekte der Behandlung mit Nerandomilast auf den Gesundheitszustand und auf die erkrankungsbezogene Lebensqualität wurden durch die Endpunkte „Veränderung des EQ-5D VAS-Scores“ bzw. „Veränderung des L-PF-Impact-Scores“ erfasst und bewertet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score)

Patientenrelevanz

Der *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level* (EQ-5D-5L) ist ein generisches Fragebogeninstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes und setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Der erste Teil dient zur Kategorisierung der gesundheitlichen Einschränkungen in den fünf Dimensionen Mobilität, Fähigkeit sich selbst zu versorgen, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden und Ängste/Niedergeschlagenheit [68-71]. Der zweite Teil, die EQ-5D VAS, dient zur persönlichen Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustands der Patientin bzw. des Patienten auf einer skalierten vertikalen visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 Punkten. Dabei reicht die Skala vom „schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand“ (0 Punkte) bis zum „besten denkbaren Gesundheitszustand“ (100 Punkte). Von Seiten des G-BA wird regelhaft die VAS des EQ-5D-5L zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen und als patientenrelevant erachtet (z. B. [72]).

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

In der Studie FIBRONEER®-ILD wurde der EQ-5D-5L erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde in der Dimension Lebensqualität und Gesundheitszustand für den Gesundheitszustand der EQ-5D VAS-Score dargestellt. Es wurde folgende Operationalisierung betrachtet:

- *Veränderung des EQ-5D VAS-Scores*
  Definiert als die absolute Veränderung im EQ-5D VAS-Score vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche.

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD zu Woche 1, 6, 12, 18, 26, 36, 44, 52 und anschließend alle zwölf Wochen bis zum Behandlungsende.

Die detaillierte Operationalisierung des Endpunkts kann dem Ergebnisteil Tabelle 4-54 (direkter Vergleich) entnommen werden.

Der EQ-5D-5L ist ein validiertes, generisches Fragebogeninstrument. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde bisher keine spezifische MCID berichtet. Eine Studie unter Patientinnen und Patienten mit ILD konnte aufzeigen, dass der Fragebogen EQ-5D-5L keinen Decken- oder Bodeneffekt aufweist, praktikabel ist, gut von den Patientinnen und Patienten angenommen wird und für die klinische Praxis geeignet ist, um die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit ILD zu erheben [73]. Die VAS wurde von den Patientinnen und Patienten selbständig ausgefüllt. Der Endpunkt EQ-5D VAS-Score wurde standardisiert verblindet erhoben und ist als valide anzusehen.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)

In der Studie INBUILD® wurde der EQ-5D-5L erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde folgende Operationalisierung betrachtet:

- *Veränderung des EQ-5D VAS-Scores*
  Definiert als die absolute Veränderung im EQ-5D VAS-Score vom Ausgangswert bis zur 52. Woche.

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte in der Studie INBUILD® zu Woche 0 (Ausgangswert), 12, 24, 36 und 52 bzw. Behandlungsende.

Die detaillierte Operationalisierung des Endpunkts kann dem Ergebnisteil Tabelle 4-109 (adjustierter indirekter Vergleich) entnommen werden. Sie war zu der Operationalisierung in der Nerandomilast-Studie gleichwertig.

In der Studie 1199.434 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score)

Patientenrelevanz

Der Fragebogen L-PF ist ein spezifisch für die Erkrankung entwickelter Fragebogen und ein geeignetes Instrument zur Untersuchung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit einer ILD mit progredientem Verlauf [53, 54]. Mittels des L-PF-Impact-Score des Fragebogens werden die von der Patientin bzw. vom Patienten selbst wahrgenommenen Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität erfasst.

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

Alle relevanten Informationen zum L-PF bzw. zum L-PF-Impact-Score können dem Abschnitt 4.2.5.2.2.3 Morbidität Endpunkt Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) sowie Tabelle 4-42 entnommen werden.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)

Für den ergänzenden indirekten Vergleich hat sich Boehringer Ingelheim an denjenigen Endpunkten orientiert, die in der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nintedanib im Anwendungsgebiet der PPF bzw. PF-ILD durch den G-BA zugrunde lagen.

4.2.5.2.2.5 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der Behandlung mit Nerandomilast wurden durch die Endpunkte „Gesamtraten UE“ sowie „UE nach SOC und PT“ erfasst und bewertet.

Gesamtraten UE sowie UE nach SOC und PT

Patientenrelevanz

Die Verringerung von Nebenwirkungen stellt nach der AM-Nutzen V einen patienten-relevanten Endpunkt dar und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden [5].

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende UE-Auswertungen für die Studien FIBRONEER®-ILD durchgeführt:

- Gesamtrate UE
  - Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades
  - Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥3)
  - Gesamtrate SUE
  - Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten

  Für die Gesamtraten werden zusätzlich die Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen dargestellt. Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als akute Exazerbationen.

- UE nach SOC und nach PT
  - Es wurden alle UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) und SUE nach SOC und PT gemäß MedDRA (Version 27.1) statistisch ausgewertet.

Die detaillierte Operationalisierung der Endpunkte kann Tabelle 4-63 bzw. Tabelle 4-68 (direkter Vergleich) entnommen werden.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende UE-Auswertungen für die Studien INBUILD® und 1199.434 durchgeführt:

- Gesamtrate UE
  - Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades
  - Gesamtrate SUE
  - Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten

  Für die Gesamtraten werden zusätzlich die Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen dargestellt. Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als akute Exazerbationen.

- UE nach SOC und nach PT
  - INBUILD®: Es wurden alle UE und SUE nach SOC und PT gemäß MedDRA (Version 22.0) statistisch ausgewertet. Das PT Diarrhö wurde differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad ≥3; <3).
  - 1199.434: Es wurden alle UE und SUE nach SOC und PT gemäß MedDRA (Version 27.0) statistisch ausgewertet. Das PT Diarrhö wurde differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad ≥3; <3).

Die detaillierte Operationalisierung der Endpunkte kann Tabelle 4-114 bzw. Tabelle 4-119 (adjustierter indirekter Vergleich) entnommen werden. Die Operationalisierungen zwischen den Nintedanib-Studien waren vergleichbar; zudem waren diese zu der Operationalisierung in der Nerandomilast-Studie gleichwertig.

Weitere Sicherheitsendpunkte

Unter der Anwendung von PDE4-Hemmern (Roflumilast & Apremilast) wurden erhöhte Raten von Angst, Depression und Suizidalität berichtet [74-77]. Aus Sicherheitsgründen wurde daher in den pivotalen Studien zu Nerandomilast die Patientinnen und Patienten hinsichtlich des möglichen Auftretens von Angst, Depression und Suizidalität sorgfältig beobachtet. Das Auftreten von Angstzuständen oder Depressionen wurde durch den Fragebogen Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erfasst. Suizidalität (Suizidgedanken und suizidales Verhalten) wurde anhand der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) erhoben.

HADS

Patientenrelevanz

Depressionen und Angstzustände beeinträchtigen die Lebensqualität, verringern die körperliche Leistungsfähigkeit und können zu einer Zunahme akuter Exazerbationen, Krankenhausaufenthalten und Abhängigkeit von Pflegekräften führen [78].

Der HADS umfasst jeweils sieben Fragen zu den Themen Angstzustände und Depressionen, die jeweils separat von den Patientinnen und Patienten bewertet werden, und wurde bereits in vergangenen Verfahren vom G-BA bewertet [79]. Die Einstufung erfolgt auf einer Skala von 0 bis 3, wobei höhere Werte einen schlechteren Zustand widerspiegeln.

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

In der Studie FIBRONEER®-ILD wurde der HADS Anxiety-Score sowie der HADS Depression-Score erhoben, die in der vorliegenden Nutzenbewertung mit folgender Operationalisierung analysiert wurden:

- *Veränderung des HADS Anxiety-Scores*

  Definiert als die absolute Veränderung des HADS Anxiety-Scores vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche.

- *Veränderung des HADS Depression-Scores*

  Definiert als die absolute Veränderung des HADS Depressions-Scores vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche.

Die Erhebung der HADS erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD zum Screening und zu Woche 1, 12, 26, 36, 44, 52 und anschließend alle zwölf Wochen bis zum Studienende. Eine Erhebung zum Behandlungsende erfolgte nicht. Die detaillierte Operationalisierung der Endpunkte kann Tabelle 4-71 entnommen werden.

Die HADS ist ein validiertes patientenberichtetes Instrument zum Nachweis von klinisch relevanten Angststörungen und Depressionen sowie zur Einschätzung ihres Schweregrades und ist ein vom NICE empfohlenes Instrument zur Diagnose von Depressionen und Angstzuständen [80-82]. Die HADS wurde von den Patientinnen und Patienten selbstständig ausgefüllt. Der Endpunkt HADS wurde standardisiert verblindet erhoben und ist als valide anzusehen.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)

Dieser Endpunkt wurde in den Studien INBUILD® sowie 1199.434 nicht erhoben.

C-SSRS

Patientenrelevanz

Suizidalität und selbstverletzendes Verhalten sind patientenrelevante Endpunkte.

Beim C-SSRS handelt es sich um einen semi-strukturierten Fragebogen, der von klinischen Experten in Zusammenarbeit mit der FDA entwickelt wurde, um suizidales Verhalten und Suizidgedanken zu bewerten und bereits in vergangenen Verfahren vom G-BA bewertet wurde [83]. Dabei wird die Schwere und die Veränderung von Suizidalität durch die Integration von Verhalten und Suizidgedanken bewertet [84].

Der Fragebogen umfasst mindestens zwei Screening-Fragen zu Suizidgedanken und vier Fragen zu suizidalem Verhalten. Bei positiven Antworten kann der Fragebogen auf bis zu 17 weitere Fragen erweitert werden. Freitexteingaben sind zulässig. Der Prüfarzt bzw. die Prüfärztin muss die Skala direkt bewerten und einen Bericht verfassen. Alle positiven und negativen Berichte sind auf Plausibilität und klinische Relevanz zu überprüfen.

Der Fragebogen liefert keine Gesamtpunktzahl, sondern einige kategoriale und einige Schweregradinformationen speziell für Verhalten und Gedanken.

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-ILD)

Für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte die Darstellung des Endpunkts deskriptiv. Eine detaillierte Beschreibung des Endpunktes kann Tabelle 4-76 entnommen werden.

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte in der FIBRONEER®-ILD Studie zum Zeitpunkt des Screenings, bzw. zur Visite 1, um Patientinnen und Patienten mit Suizidgedanken auszuschließen. Die lebenslange Vorgeschichte von Suizidgedanken und -verhalten wurde ebenfalls erfasst.

Der Fragebogen der C-SSRS wurde bereits in mehreren Studien eingesetzt und wurde international validiert [84]. Die Food and Drug Administration (FDA; Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten) gibt den C-SSRS in einer „Guidance for Industry“ im Jahr 2012 als valides Instrument und als Mittel der Wahl an, um Suizidgedanken und suizidales Verhalten zu identifizieren und zu bewerten [85].

Der Fragebogen wurde von den Prüfärztinnen bzw. Prüfärzten während Interviews mit den Patientinnen und Patienten zu festgelegten Zeitpunkten ausgefüllt. Der Endpunkt C-SSRS wurde standardisiert verblindet erhoben und ist als valide anzusehen.

Angaben zu Nintedanib (INBUILD®, 1199.434)

Dieser Endpunkt wurde in den Studien INBUILD® sowie 1199.434 nicht erhoben.

4.2.5.2.3 Statistische Analysen

Im Folgenden werden die statistischen Methoden beschrieben, mit denen die Analysen für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführt wurden.

4.2.5.2.3.1 Analysepopulationen

4.2.5.2.3.1.1 Nerandomilast Studie

FIBRONEER®-ILD

Ausgehend von der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) und dem Studiendesign der Studie FIBRONEER®-ILD (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) ergaben sich für die vorliegende Nutzenbewertung folgende Populationen für die Hauptanalyse:

- Evidenz für den direkten Vergleich („NIN-Hintergrund“)

  Patientinnen und Patienten, die mit Nerandomilast 18 mg bzw. Placebo zweimal täglich, zusätzlich zu einer stabilen antifibrotischen Hintergrundtherapie mit Nintedanib, behandelt wurden.

- Evidenz für den adjustierten indirekten Vergleich („non-AF“)

  Patientinnen und Patienten, die mit Nerandomilast 18 mg bzw. Placebo zweimal täglich, ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie behandelt wurden.

Durch die stratifizierte Randomisierung nach antifibrotischer Hintergrundtherapie (antifibrotische Hintergrundtherapie vs. keine antifibrotische Hintergrundtherapie) sowie HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster vs. andere fibrotische Muster) wurde eine gleichmäßige Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme Nerandomilast und Placebo in beiden Populationen gewährleistet.

Analog zur Präspezifikation im Studienprotokoll und Analyseplan wurden die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegten Analysesets als „Full Analysis Set“ (FAS) bzw. als „Treated Set“ (TS) bezeichnet. Diese beiden Analysesets umfassen in den Dossieranalysen alle Patientinnen und Patienten, die dem 18 mg-Nerandomilast-Arm[9] oder dem Placebo-Arm randomisiert zugewiesen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Im FAS wurden die Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer in der Randomisierung zugewiesenen Behandlung analysiert (Wirksamkeits-Endpunkte). Für das TS erfolgte die Analyse auf Basis der tatsächlich erhaltenen Behandlung (Sicherheits-Endpunkte). Die Zuweisung in FAS und TS ist identisch, da keine Abweichungen zwischen der randomisierten und der tatsächlich erhaltenen Behandlung in der konkreten Studienpopulation bestehen.

Im Studienprotokoll und Analyseplan wurden weitere Analysesets präspezifiziert, die in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Berücksichtigung finden. Darunter fällt das Randomised Set (RS) aller randomisierten Patientinnen und Patienten, welches jeweils eine weitere Patientin

[9] Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die Dosierung 18 mg bewertungsrelevant, weshalb die Dosierung 9 mg im Weiteren nicht betrachtet wird.

oder einen weiteren Patienten im 18 mg-Nerandomilast-Arm bzw. im Placebo-Arm im Vergleich zum FAS und TS umfasst (Abbildung 51).

4.2.5.2.3.1.2 Nintedanib Studien

Ergänzend wird ein adjustierter indirekter Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib durchgeführt. Mit den Studien INBUILD® und 1199.434 liegen hierfür zwei geeignete RCT vor, in denen Nintedanib gegenüber BSC/Placebo verglichen wurde.

INBUILD®

Das herangezogene Analyseset der Studie INBUILD® basierte analog zur Präspezifikation im Studienprotokoll und Analyseplan auf dem TS (Wirksamkeits-Endpunkte sowie Sicherheits-Endpunkte). Der Vergleich erfolgte zwischen Nintedanib 150 mg 2-mal täglich und Placebo. Das Analyseset umfasst alle Patientinnen und Patienten, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde. In der INBUILD® Studie erhielten alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Das TS entspricht dem RS.

1199.434

Das herangezogene Analyseset der Studie 1199.434 basierte analog zur Präspezifikation im Studienprotokoll und Analyseplan auf dem TS (Wirksamkeits-Endpunkte sowie Sicherheits-Endpunkte). Der Vergleich erfolgte zwischen Nintedanib 150 mg 2-mal täglich und Placebo. Dieses Analysesets umfasst alle Patientinnen und Patienten, die dem Nintedanib-Arm oder dem Placebo-Arm randomisiert zugewiesen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Das TS entspricht dem RS.

4.2.5.2.3.2 Datenschnitte und Analysezeitpunkte

4.2.5.2.3.2.1 Nerandomilast Studie

FIBRONEER®-ILD

Entsprechend dem Studiendesign der Studie FIBRONEER®-ILD (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung zwei Datenschnitte. Nachdem der letzte in die Studie eingeschlossene Teilnehmer die Behandlungsdauer von 52 Wochen abgeschlossen hatte, wurde der erste Datenschnitt vorgenommen (DBL1). Der finale Datenschnitt (DBL2) fand etwa vier Monate später statt, nachdem der letzte Studienteilnehmer seine Abschlussvisite absolviert hatte. Die primäre Analyse für den Studienbericht beruhte auf DBL1. Basierend auf DBL2 wurde eine Revision zum Studienbericht erstellt und als zusätzliche Evidenz im Zulassungsverfahren der EMA berücksichtigt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Hauptanalyse DBL2 zugrunde gelegt. Zusätzlich wurden Analysen basierend auf DBL1 für Ereigniszeit-Endpunkte und Sicherheits-Endpunkte durchgeführt und ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Potenzielle Unterschiede zwischen den Datenschnitten bis zur 52. Woche wurden im CTR überprüft. Die Bewertung ergab, dass die auf Basis des DBL1-Datenschnitts gezogenen Schlussfolgerungen unverändert bestehen bleiben.

4.2.5.2.3.2.2 Nintedanib Studien

INBUILD®

Die primäre Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in der Studie INBUILD® war gemäß dem TSAP nach 52 Wochen geplant. Die Studienteilnehmer verblieben weiter in der Studie, bis der letzte randomisierte Teilnehmer die gemäß dem Protokoll vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte. Auch Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig beendet hatten, wurden angehalten in der Studie zu verbleiben und alle Visiten bis zum Studienende zu besuchen. Nachdem der letzte Studienteilnehmer die Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, wurde ein Datenschnitt (DBL1) durchgeführt. Nach Durchführung der Abschlussvisiten mit allen Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie waren, wurde ein weiterer, finaler Datenschnitt (DBL2) durchgeführt; dieser fand drei Monate nach DBL1 statt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde grundsätzlich der DBL2 herangezogen. Eine Ausnahme bildet der zu Woche 52 ausgewertete kontinuierliche Endpunkt EQ-5D-VAS.

1199.434

Die primäre Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in der Studie 1199.434 war gemäß dem TSAP nach 52 Wochen geplant unter Verwendung aller verfügbaren Daten ab Ausgangswert. Studienteilnehmer, die die Studienmedikation vorzeitig beendet hatten, wurden angehalten in der Studie zu verbleiben und alle Visiten bis zum Studienende zu besuchen.

4.2.5.2.3.3 Analyse der Endpunkte im Dossier

4.2.5.2.3.3.1 Nerandomilast Studie

FIBRONEER®-ILD

In der eingeschlossenen Studie FIBRONEER®-ILD wurden Analysen für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß TSAP auf Basis des FAS der FIBRONEER®-ILD durchgeführt. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte auf Basis des TS der FIBRONEER®-ILD. Abweichungen von der Präspezifikation und Ergänzungen werden unter den einzelnen Analysearten beschrieben.

Die präspezifizierten Modelle umfassen eine Adjustierung auf die antifibrotische Hintergrundtherapie zu Baseline und inkludieren in den Modellanalysen den 9 mg-Nerandomilast-Arm der Studie. Aufgrund des für die Nutzenbewertung erforderlichen Populationszuschnitts (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1.1) konnte diese Spezifikation nicht angewendet werden, d.h. die Adjustierung nach antifibrotischer Hintergrundtherapie in den statistischen Modellen wurde hinfällig und der 9 mg-Nerandomilast Arm wurde in den vorliegenden Dossieranalysen ausgeschlossen.

Stetige Endpunkte

Zum Vergleich der Behandlungsarme bezüglich Veränderung vom Ausgangswert wurden Mixed Models for Repeated Measures (MMRM) geschätzt. Diese Modelle enthielten Interaktionsterme zwischen Behandlung und Visite und zwischen Ausgangs-HRCT-Muster

(UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster vs. andere fibrotische Muster) und Visite, sowie einen Interaktionsterm zwischen dem jeweiligen kontinuierlichen Ausgangswert und Visite. Die innerhalb der Patientinnen und Patienten korrelierten Messungen pro Visite wurden über eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix modelliert. Die Modelle für die Subgruppenanalysen enthielten einen zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Behandlung, Subgruppe und Visite. Die Prüfung dieser Interaktionen erfolgte mittels F-Test. Für die Veränderung vom Ausgangswert wurden adjustierte MWD mit zugehörigem zweiseitigem 95%-KI und p-Wert berechnet und zu Woche 52 und zu Woche 64 dargestellt. Es wurde die Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten dargestellt sowie deren Anteil bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten zum Ausgangszeitpunkt. Das Modell enthält Messwerte bis Woche 64. Bei signifikantem Behandlungseffekt wurde Hedges' g als standardisierte Effektgröße inklusive zweiseitigem 95%-KI berechnet, um die klinische Relevanz des Effekts zu beurteilen.

In der präspezifizierten Analyse für die FVC-Veränderung zum Ausgangswert (primärer Endpunkt in FIBRONEER®-ILD) wurden fehlende FVC-Werte nach dem Tod durch einen Strafterm ersetzt. Hiervon abweichend wurden in den vorliegenden Dossieranalysen fehlende Werte nach dem Tod nicht ersetzt und damit der präspezifizierten Modellierung der übrigen stetigen Endpunkte gefolgt. Für fehlende Werte erfolgte der Umgang im MMRM implizit über die Maximum-Likelihood-Schätzung, die unter der Missing at Random (MAR) Annahme alle verfügbaren Beobachtungen nutzt.

Messwerte nach einer Lungentransplantation wurden entsprechend der Präspezifikation auch in den vorliegenden kontinuierlichen Dossieranalysen nicht in den Modellen berücksichtigt.

Für PGI-S-basierte Endpunkte und den EQ-5D VAS war keine Analyse für die Veränderung vom Ausgangswert präspezifiziert. Die Auswertung wurde daher entsprechend den präspezifizierten Modellen des L-PFs vorgenommen.

Zur Bewertung werden die Veränderungen und Abnahmen zur 52. bzw. 64. Woche herangezogen. Ersterer ergibt sich aus der Präspezifizierung, Letzterer aus den ausreichend hohen Rücklaufquoten bis Woche 64.

Zusätzlich zu den modellbasierten Analysen wurden die Ausgangswerte und mittleren Veränderungen vom Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf tabellarisch und grafisch aufbereitet (siehe Anhang 4-G).

Ereigniszeit-Endpunkte

Zum Vergleich der Behandlungsarme bezüglich der Ereigniszeit-Endpunkte wurden Cox-Proportional-Hazards-Regressions-Modelle mit den kategorialen Einflussfaktoren Behandlung und HRCT-Muster (UIP ähnlich vs. andere fibrotische Muster), sowie den kontinuierlichen Einflussfaktoren Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes) geschätzt. Für die Bewertung der Behandlungseffekte in den Subgruppen wurde das Cox-Regression Modell um entsprechende Terme erweitert, die sowohl die Subgruppe als auch die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe abbilden. Dargestellt wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingehen sowie die Anzahl und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Für den Behandlungseffekt wird das HR

berechnet mit dem zugehörigen zweiseitigen 95%-KI und dem entsprechendem p-Wert. Es wurden alle Daten bis zum Studienende ins Modell mit aufgenommen. Zum Zeitpunkt eines Todesfalls, sofern dieser nicht Bestandteil des jeweiligen Endpunkts war, wurde zensiert. Auch nach einer Lungentransplantation wurde zensiert, entsprechend der primären Auswertestrategie der Studie. In den Auswertungen zur Gesamtmortalität und akuten Exazerbationen wurden ergänzende Analysen mit Weiterbeobachtung nach Lungentransplantation durchgeführt.

Alle dargestellten Ereigniszeit-Darstellungen basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Abhängig vom klinischen Endpunkt wird entweder eine Zeit-bis-Ereignis-Darstellung (Kaplan-Meier-Plot), bei der der Tod Teil der Ereignisdefinition ist, oder die kumulative Wahrscheinlichkeit des Ereigniseintritts (kumulative Inzidenz), bei der der Tod als Zensierungsereignis behandelt wird, berichtet. In den vorliegenden Analysen entspricht die kumulative Inzidenz dem Komplement der Kaplan-Meier-Überlebensfunktion ($1 - S(t)$).

In den präspezifizierten Ereigniszeitanalysen für L-PF-basierte Endpunkte wurde Tod jeglicher Ursache als Event definiert. Für die Nutzenbewertung erfolgte hingegen eine Zensierung zum Zeitpunkt des Todes, um Auswertungen bereitzustellen, die nicht durch einen potenziellen Behandlungseffekt auf die Mortalität beeinflusst werden.

Darüber hinaus wurden in den präspezifizierten Ereigniszeitanalysen für L-PF-basierte Endpunkte zusätzlich andere Schwellenwerte zur Definition des Responsekriteriums verwendet. Für die Nutzenbewertung wurden ausschließlich Analysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten als Responsekriterium berechnet.

Da für einzelne L-PF- und alle PGI-S-basierten Endpunkte keine Ereigniszeitanalysen präspezifiziert waren, wurden die Auswertungen entsprechend den präspezifizierten Modellen des L-PF vorgenommen.

Unerwünschte Ereignisse und weitere Sicherheitsendpunkte

Unerwünschte Ereignisse werden als binäre Endpunkte analysiert, da die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar waren. Dafür wurden jeweils für beide Behandlungsarme die Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie die Anzahl und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis dargestellt. Für den Behandlungseffekt (insgesamt und pro Subgruppe) wurden das RR und OR mittels 2x2-Kontingenztabellen berechnet und mit asymptotischen zweiseitigem 95%-Wald-KI sowie p-Werten aus dem Pearson-Chi-Quadrat-Test dargestellt. Zusätzlich erfolgte die Berechnung der RD inklusive asymptotischen 95%-KI mittels Newcombe-Hybrid Score. In den Fällen, dass keine oder die maximale Anzahl an Ereignissen beobachtet wurden, wurde eine Stetigkeitskorrektur vorgenommen. Die Korrektur wird nur für das RR angewendet, jedoch nicht für OR oder RD. Dazu wurden zu jeder der vier Zellen in der Kontingenztabellen 0,5 addiert. Die Homogenität der Behandlungseffekte über Subgruppen hinweg wurde getestet mit dem Cochran‘s Q-Test basierend auf RR.

In der Präspezifikation zu unerwünschten Ereignissen wurden Ereignisse, die innerhalb von sieben Tagen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftraten, dem jeweiligen Behandlungsarm zugeordnet. Für die Nutzenbewertung wurde hingegen keine zeitliche

Einschränkung bei der Zuordnung vorgenommen, um sämtliche potenziellen Behandlungseffekte abzubilden.

Da die Präspezifikation zu HADS-basierten Endpunkten nur deskriptive Statistiken umfasste, wurden die Auswertungen entsprechend den präspezifizierten Modellen zu stetigen Endpunkten des L-PFs vorgenommen.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) wurden wie präspezifiziert deskriptiv ausgewertet durch Häufigkeiten der einzelnen Kategorien pro Zeitpunkt, sowie der jeweils stärksten Ausprägung im Studienverlauf. Veränderungen im Studienverlauf bezogen auf die Baseline wurden mithilfe von Shift-Tabellen dargestellt. In Erweiterung zur Präspezifikation wurde die gesamte Studiendauer berücksichtigt.

4.2.5.2.3.3.2 Nintedanib Studien

INBUILD® und 1199.434

In den eingeschlossenen Studien INBUILD® und 1199.434 wurden Analysen bezüglich Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß jeweiligem TSAP auf Basis des TS durchgeführt. Für die Studie INBUILD® werden grundsätzlich die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib bewerteten Ergebnisse herangezogen [3]. Die Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend der Änderungen der Modulvorlage erweitert.

Stetige Endpunkte

Zum Vergleich der Behandlungsarme bezüglich Veränderung vom Ausgangswert beim patientenberichteten Endpunkt EQ-5D VAS wurden MMRM geschätzt. Diese Modelle berücksichtigten als feste kontinuierliche Effekte den jeweiligen Ausgangswert und als kategoriale Effekte das HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster vs. andere fibrotische Muster) sowie Interaktionsterme zwischen Behandlung und Visite und zwischen Ausgangswert und Visite. Die innerhalb der Patientinnen und Patienten korrelierten Messungen wurden über eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix modelliert. Die Modelle für die Subgruppenanalysen enthielten Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe sowie zwischen Behandlung, Subgruppe und Visite, anstelle der Interaktion zwischen Behandlung und Visite. Die Prüfung dieser Interaktionen erfolgte mittels F-Test. Es wurden alle Messwerte ins Modell aufgenommen und der Behandlungseffekt zur 52. Woche bestimmt.

Ereigniszeit-Endpunkte

Zum Vergleich der Behandlungsarme bezüglich Ereigniszeit-Endpunkte wurden Cox-Proportional-Hazards-Regression geschätzt. Diese Modelle umfassten einen kategorialen Faktor für die Behandlung sowie eine Stratifizierung nach dem HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster vs. andere fibrotische Muster). Die Schätzung des HR sowie des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls erfolgte auf Basis der Cox-Regression, während der p-Wert zur Beurteilung des Behandlungseffektes mittels eines stratifizierten Logs-Rank-Tests berechnet wurde. Für die Bewertung der Behandlungseffekte über Subgruppen hinweg wurde das Cox-Regression Modell um entsprechende Terme erweitert, die sowohl die Subgruppe als

auch die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe abbildeten. Es wurden alle Daten bis zum Studienende ins Modell mit aufgenommen. Zum Zeitpunkt eines Todesfalls, sofern dieser nicht Bestandteil des jeweiligen Endpunkts war, wurde zensiert.

Unerwünschte Ereignisse

Für unerwünschte Ereignisse wurden jeweils für beide Behandlungsarme die Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie die Anzahl und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis dargestellt. Berücksichtigt wurden alle Ereignisse bis zum Studienende, deren erstmaliges Auftreten zwischen dem ersten Einnahmezeitpunkt und bis zu 28 Tage (bzw. sieben Tage bei 1199.434) nach der letzten Einnahme der Studienmedikation erfasst wurde.

Für den Behandlungseffekt werden das RR [95%-KI] und OR [95%-KI] mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode und p-Werte mittels des Pearson-Chi-Quadrat-Tests berechnet. Zusätzlich wurde das RD [95%-KI] mittels der Methode in Greenland and Robins (1985) berechnet.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[10] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[11,12] in Erwägung gezogen werden.

[10] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[11] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[12] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[13] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[14, 10] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nerandomilast Studie

Für Nerandomilast liegt im Anwendungsgebiet der PPF genau eine RCT vor und somit entfällt die Notwendigkeit für eine metaanalytische Zusammenfassung.

Nintedanib Studien

Für Nintedanib liegen im Anwendungsgebiet der PPF zwei RCT vor: INBUILD® und 1199.434. Für den adjustierten indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 4.2.5.6) werden diese beiden Studien auf Seiten der zVT „Nintedanib" herangezogen. Die Ergebnisse dieser Studien

[13] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[14] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

wurden vor der Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs in einer Metaanalyse zusammengeführt.

Aus methodischer und medizinischer Sicht ist eine quantitative Zusammenfassung angemessen, da die beiden Studien hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen Fragestellung, der Operationalisierung der Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) sowie der statistischen Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) eine hohe Homogenität aufweisen.

Die Ähnlichkeit der Studien wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs vertiefend bewertet. Dabei wurden insbesondere die Kriterien Patientenpopulation, Studiendesign, Komparator und Endpunktdefinitionen bewertet. Die Beschreibung des Studiendesigns und der Patientenpopulation erfolgt in den Abschnitten 4.3.2.1.2.1.2 und 4.3.2.1.2.1.3 und die Bewertung der Ähnlichkeit erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.4.

Da es sich um zwei Studien handelt, wurde ein Modell mit festen Effekten gerechnet. Für die metaanalytische Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse wurden das RR, das OR und das RD sowie die dazugehörigen zweiseitigen 95%-KI mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Alle weiteren Effektschätzer und deren zweiseitige 95%-KI wurden mit der Inverse-Varianz-Methode berechnet.

Im Fall von Studienarmen mit null oder maximalen Ereigniszahlen wurde eine Kontinuitätskorrektur angewendet, die proportional zur Größe der jeweiligen Behandlungsgruppen bestimmt wurde.

Die Heterogenität zwischen den Studien wurde mithilfe des p-Wertes, basierend auf dem Cochran-Q-Test, sowie der I^2-Statistik bewertet.

Zur Veranschaulichung der Analyse wurden Forest Plots erstellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In der primären Analyse der Studie FIBRONEER®-ILD wurden Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, zum Zeitpunkt der Lungentransplantation zensiert. Für die Endpunktkomplexe Gesamtmortalität und akute Exazerbationen wurden ergänzend Sensitivitätsanalysen zur Studie FIBRONEER®-ILD durchgeführt und berichtet, in welchen Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, nicht zensiert wurden.

Es wurden keine weiteren Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da umfangreiche Sensitivitätsanalysen im Studienbericht hinsichtlich verschiedener statistischer Aspekte wie z. B. die Behandlung fehlender Werte und die Definition statistischer Modelle die Robustheit der Ergebnisse der primären und zentralen sekundären Analysen bestätigt hatten.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.6).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden anhand von Interaktionstest bewertet.

Ein p-Wert <0,05 wurde als Beleg für unterschiedliche Effekte erachtet. In diesem Fall wurden die Ergebnisse separat für die Subgruppen präsentiert und diskutiert. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (biologische Plausibilität, multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) diskutiert. Falls kein Beleg auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor identifiziert wurde, wurde keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert.

Die folgenden in Tabelle 4-8 dargestellten Subgruppen wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte analysiert und dargestellt. Die Wahl der Trennpunkte basierte auf der Präspezifizierung im TSAP, sofern verfügbar.

Tabelle 4-8: Auflistung der Subgruppenmerkmale

Studie **Subgruppenmerkmal**	**FIBRONEER®-ILD**	**INBUILD®**	**1199.434**
Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)	●	●	○
Geschlecht (männlich; weiblich)	●	●	○
FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) (≤70%; >70%)	●	●	○
Region (Europa; Asien; Kanada und USA; Rest der Welt)	○	○	n.a.
Radiologische Beurteilung der chronischen PPF (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster; andere fibrotische Muster)	●	○	○
Zugrundeliegende ILD-Diagnose (idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie [iNSIP]; unklassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie [IIP]; Hypersensitivitätspneumonitis [HP; Synonym für exogen allergische Alveolitis (EAA)]; autoimmune ILD; andere ILD)	●	●	●

●: a priori definierte Subgruppe
○: post-hoc definierte Subgruppe
n.a. nicht anwendbar (Studie in ausschließlich chinesischen Zentren durchgeführt)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Analysierte Subgruppen in der Studie FIBRONEER®-ILD

Alle in Tabelle 4-8 gelisteten Subgruppen, bis auf die Subgruppe Region, waren a priori in der Studie FIBRONEER®-ILD definiert. Die vom G-BA geforderte Subgruppe Region wurde post-hoc analysiert:

- Region (Europa; Asien; Kanada und USA; Rest der Welt).

Bei der Subgruppe radiologische Beurteilung der PPF (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster; andere fibrotische Muster) handelt es sich um einen Stratifikationsfaktor der Studie FIBRONEER®-ILD. Der weitere Stratifikationsfaktor antifibrotische Behandlung (antifibrotische Hintergrundtherapie; keine antifibrotische Hintergrundtherapie) der Studie FIBRONEER®-ILD wurde nicht betrachtet, da die gesamte Studienpopulation auf Basis des Stratifikationsfaktors in zwei Teilpopulationen (Patientinnen und Patienten mit einer Nintedanib-Hintergrundtherapie; Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie) aufgeteilt wird. Eine Subgruppenanalyse dieses Merkmals ist demnach hinfällig.

Analysierte Subgruppen im indirekten Vergleich zur zVT (Nintedanib)

INBUILD®

Die nachfolgend gelisteten Subgruppen waren in der Studie INBUILD® a priori definiert:

- Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) (≤70%; >70%)
- Zugrundeliegende ILD-Diagnose (iNSIP; IIP; HP/EAA; autoimmune ILD; andere ILD).

Post-hoc analysiert wurden folgende Subgruppen:

- Region (Europa; Asien; Kanada und USA; Rest der Welt)
- Radiologische Beurteilung der chronischen PPF (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster; andere fibrotische Muster)

1199.434

Die nachfolgend gelisteten Subgruppen waren in der Studie 1199.434 a priori definiert:

- Zugrundeliegende ILD-Diagnose (iNSIP; IIP; HP/EAA; autoimmune ILD; andere ILD)

Alle anderen Subgruppen der Studie 1199.434 wurden post-hoc definiert:

- Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) (≤70%; >70%)
- Radiologische Beurteilung der chronischen PPF (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster; andere fibrotische Muster)

Die vom G-BA geforderte Subgruppe Region wurde für die Studie 1199.434 nicht analysiert, da in die Studie ausschließlich chinesische Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren und eine Subgruppenanalyse dieses Merkmals demnach hinfällig war.

Methodik der Subgruppenanalyse

Gemäß der Modulvorlage (siehe 4.3.1.3.6) werden Subgruppenanalysen in der Regel nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, da sonst die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet wird. Hinsichtlich der

häufigen UE gemäß PT und SOC wurden Subgruppenanalysen ausschließlich dann durchgeführt, falls das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Subgruppenanalysen nach den oben angeführten Merkmalen werden für sämtliche Analysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Dies entspricht einer großen Anzahl an durchgeführten Einzeltests. Aufgrund der Multiplizität des Testens (ohne Adjustierung auf ebendiese) und des gewählten Signifikanzniveaus von 5%, ist dabei von 5% an Einzeltests auszugehen, die rein zufällig einen p-Wert von <0,05 annehmen würden, auch wenn in Wirklichkeit keinerlei Subgruppeneffekte vorliegen würden. Diese der Methodik des Testens immanenten Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer größeren Anzahl von falsch positiven Signalen, wird im vorliegenden Dossier dadurch begegnet, dass neben der Betrachtung der Einzeltests primär eine inhaltliche Bewertung anhand

- der Konsistenz aufgetretener Signale über einzelne Endpunkte hinweg

sowie

- der jeweiligen Effektrichtungen innerhalb der Subgruppenkategorien

vorgenommen wurde.

Für identifizierte mögliche Effektmodifikationen wurde als weiterer Gesichtspunkt das Vorhandensein einer medizinischen oder biologischen Rationalen diskutiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[15]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[16] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für

[15] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[16] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[17] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[18].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[19] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[20].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[21, 22, 23]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die*

[17] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[18] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[19] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[20] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[21] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[22] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[23] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die frühe Nutzenbewertung von Nerandomilast wird neben der direkt vergleichenden Evidenz gegenüber der zVT "Nintedanib" aus der Studie FIBRONEER®-ILD ergänzend ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo durchgeführt.

Der adjustierte indirekte Vergleich besteht auf der Seite von Nerandomilast aus der Studie FIBRONEER®-ILD und auf der Seite von Nintedanib aus den zwei Studien INBUILD® und 1199.434, deren Ergebnisse vor dem Vergleich metaanalytisch zusammengefasst wurden (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Damit ergab sich folgendes Schema:

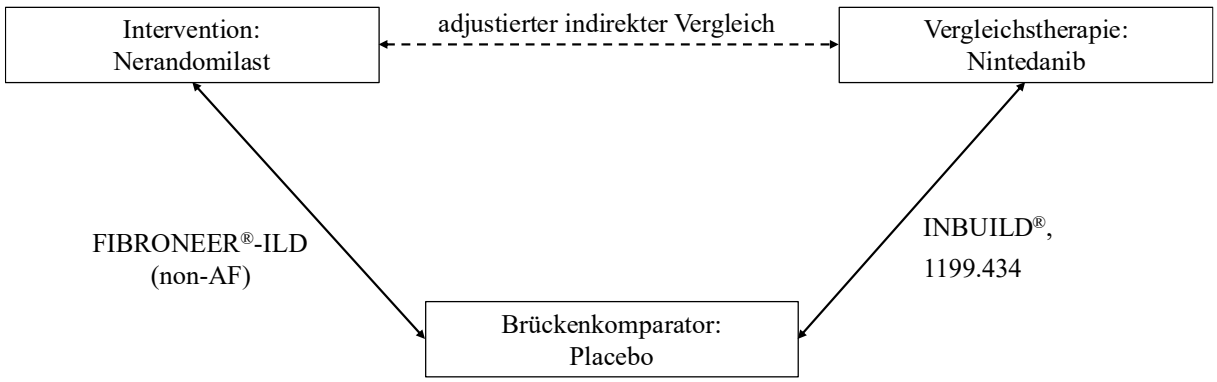


Abbildung 5: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Brückenkomparator

Die eingeschlossenen Studien – FIBRONEER®-ILD zu Nerandomilast und INBUILD® und 1199.434 zu Nintedanib – sind placebokontrollierte RCT, wobei die Patientinnen und Patienten

mit BSC versorgt wurden. Der ergänzende indirekte Vergleich wird über den Brückenkomparator Placebo (+ BSC) durchgeführt.

Prüfung der Ähnlichkeit

Die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien – FIBRONEER®-ILD zu Nerandomilast und INBUILD® und 1199.434 zu Nintedanib – wird anhand der Kriterien Patientenpopulation, Studiendesign, Brückenkomparator und Endpunktdefinitionen bewertet. Die Beschreibung des Studiendesigns und der Patientenpopulation erfolgt in den Abschnitten 4.3.2.1.2.1.1 bis 4.3.2.1.2.1.3 und die Bewertung der Ähnlichkeit erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.4.

Vor der Durchführung des indirekten Vergleichs werden die Nintedanib-Studien in einer Metaanalyse zusammengefasst. Die Methodik wird in Abschnitt 4.2.5.3 näher beschrieben.

Methodik des indirekten Vergleichs

Der Vergleich von Nerandomilast + BSC gegenüber Nintedanib + BSC erfolgt anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher [86]. Für Effektmaße, die als Ratios berichtet werden, wurden die jeweiligen Effektschätzer vor Durchführung des indirekten Vergleichs log-transformiert. Auf dieser Grundlage wurden die adjustierten Effekte mit zugehörigen 95-%-Konfidenzintervallen sowie p-Werten bestimmt.

Der indirekte Vergleich wurde in zwei Varianten durchgeführt: (1) unter Verwendung der gepoolten Effektschätzer für Nintedanib aus einer Metaanalyse der Studien INBUILD® und 1199.434 sowie (2) unter Verwendung der Effektschätzer für Nintedanib aus der INBUILD®-Studie. Die Effektschätzer für Nerandomilast wurden in beiden Varianten in der Population ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie berechnet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1.1).

Zur Bewertung potenzieller Subgruppeninteraktionen wurde Cochran’s Q-Test angewendet, anhand dessen p-Werte zur Beurteilung von Heterogenität berechnet wurden.

Zur Berechnung wurde die Software SAS Version 9.4 verwendet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
FIBRONEER® -IPF	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Nerandomilast 9 mg 18 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
FIBRONEER® -ILD	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Nerandomilast 9 mg 18 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
1305-0012	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen (Teil 1) + 4 Wochen (Teil 2, nicht durchgeführt)	Nerandomilast, 18 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os Teil 1: ohne antifibrotische Hintergrundtherapie Teil 2: plus antifibrotische Hintergrundtherapie; nicht durchgeführt
1305-0013	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Nerandomilast 18 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
FIBRONEER® -SARD	nein	ja	laufend	26 Wochen	Nerandomilast 18 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
CONQUEST	nein	nein	laufend	52 Wochen	Nerandomilast 18 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 11.06.2026

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
FIBRONEER®-IPF	Abweichende Patientenpopulation (idiopathische Lungenfibrose)
1305-0012	Abweichende Patientenpopulation (idiopathische Lungenfibrose) Zu kurze Studiendauer (16 Wochen)
1305-0013	Abweichende Patientenpopulation (idiopathische Lungenfibrose) Zu kurze Studiendauer (12 Wochen, danach einarmig)
FIBRONEER®-SARD	Keine Studienergebnisse (laufende Studie)
CONQUEST	Falscher Komparator (Behandlung mit Nintedanib ausgeschlossen) Keine Studienergebnisse (laufende Studie)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

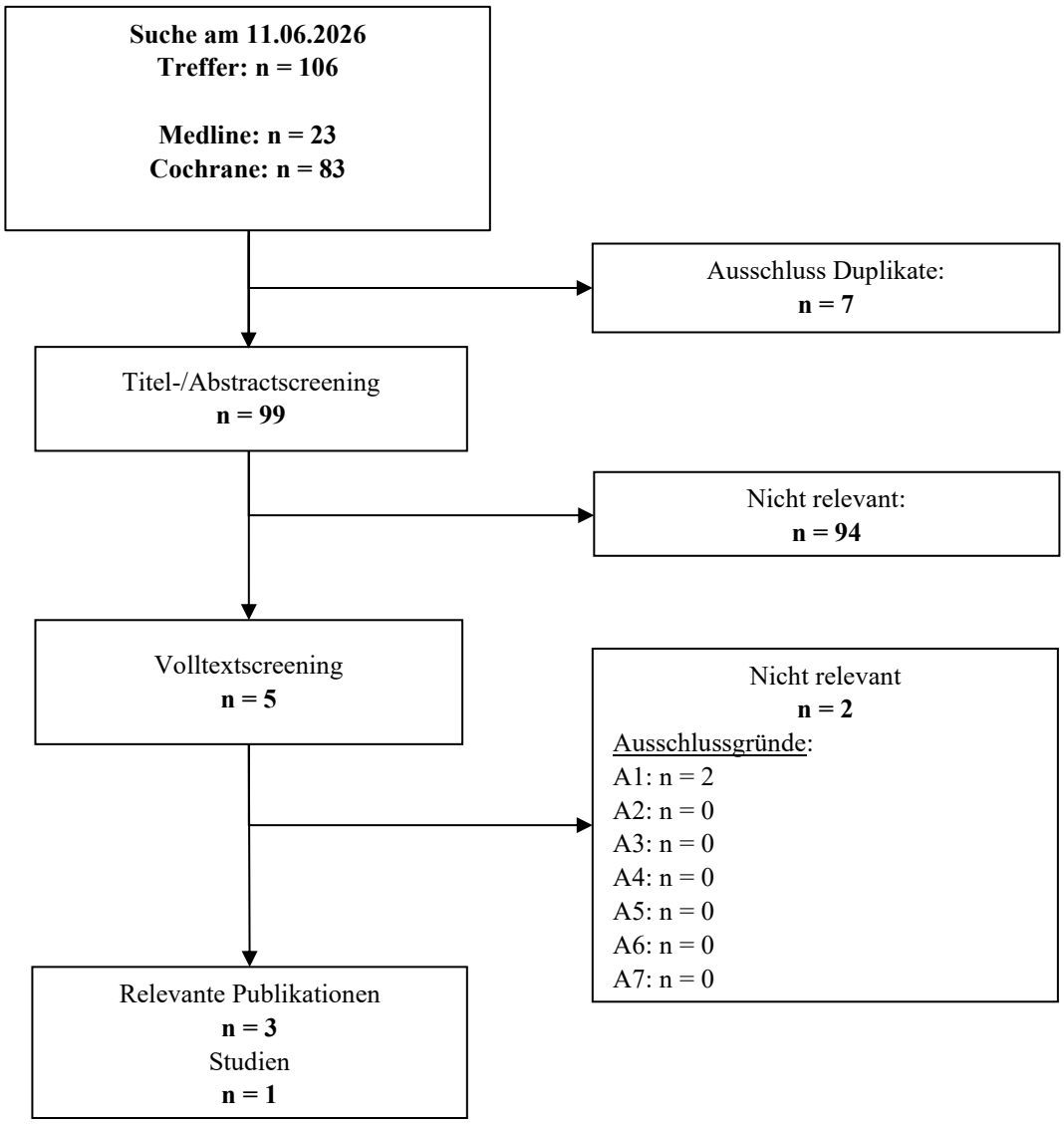


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach Nerandomilast wurde am 11.06.2026 durchgeführt und erzielte insgesamt 106 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate

(n = 7) verblieben 99 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 94 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden fünf Treffer wurden im Volltext gesichtet. Es wurden zwei Publikation ausgeschlossen, somit verblieben drei relevante Publikation (siehe Abbildung 6).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FIBRONEER®-ILD	ClinicalTrials.gov (NCT05321082) [87] EU-CTR (2022-001091-11) [88] CTIS (2024-512803-37-00) [89]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 11.06.2026

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 11.06.2026

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
FIBRONEER®-ILD	ja	ja	nein	ja [90]	ja [87-89]	ja [91-93]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche konnte für Patientinnen und Patienten mit PPF gemäß den in Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-3 festgelegten Kriterien die dreiarmige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III Studie FIBRONEER®-ILD identifizieren. In der Studie FIBRONEER®-ILD wurden die erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PPF nach antifibrotischer Hintergrundbehandlung (antifibrotische Hintergrundtherapie vs. keine antifibrotische Hintergrundtherapie) und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster vs. andere fibrotische Muster) stratifiziert. Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie mit Nintedanib sind gemäß der in Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-3 festgelegten Kriterien nicht für die Nutzenbewertung

geeignet. Für Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie wurde daher ergänzend nach Studien gesucht, die einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo (+Best Supportive Care [BSC]) zulassen (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
FIBRONEER®-ILD	dreiarmig, randomisiert (1:1:1), doppelblind placebokontrolliert multizentrisch multinational Phase III	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit einer progressiven, fibrosierenden ILD (PPF), die innerhalb der letzten zwölf Monate folgendes Kriterium • Krankheitsausmaß von >10% mit retikulärer Anomalie mit Traktionsbronchiektasie mit oder ohne Wabenbildung im HRCT, und mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb der letzten 24 Monate erfüllten: • FVC-Abnahme von ≥10% des Sollwertes • FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der	Nerandomilast 9 mg[a]: 2x täglich, per os N=393 Nerandomilast 18 mg[a]: 2x täglich, per os N=392, davon NIN-Hintergrund (N=170) Placebo[a]: 2x täglich, per os N=393, davon NIN-Hintergrund (N=169)	Screening: ≤8 Wochen Part A: 52 Wochen Part B: im Anschluss von Part A, wird fortgesetzt bis alle Patienten die EOT- bzw. EOS-Untersuchung abgeschlossen hatten (erst-randomisierte Patientinnen und Patienten konnten bis zu 115 Wochen in der Studie verbleiben) Nachbeobachtung: sieben Tage Main Analyse zu DBL1: 24. Januar 2025 (Datenschnitt zum 18. Dezember 2024) Finale Analyse zu DBL2: 28. April 2025	Durchgeführt in 403 Studienzentren in 44 Ländern (Nordamerika; Südamerika, Europa, Afrika, Asien, Mittlerer Osten und Ozeanien) 16. November 2022 bis 14. April 2025	Primärer Endpunkt: • Veränderung der FVC [ml] Key-sekundärer Endpunkt: • Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation, ersten respiratorisch-bedingten

	respiratorischen Symptome • FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderung in den bildgebenden Verfahren des Thorax • Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax	(Datenschnitt zum 14. April 2025)	Hospitalisierung oder Tod <u>Weitere patienten-relevante Endpunkte:</u> • Gesamtmortalität • Akute Exazerbationen • Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen • Gesamt-hospitalisierung • Sauerstoffbedarf • L-PF • PGI-S • Gesundheits-zustand (EQ-5D VAS-Score) • Erkrankungs-bezogene Lebens-qualität (L-PF-Impact-Score) • Gesamtraten UE • UE nach SOC und PT • HADS • C-SSRS

a: Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die Dosierung 18 mg bewertungsrelevant, weshalb die Dosierung 9 mg im Weiteren nicht betrachtet wird.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Nerandomilast (NIN-Hintergrund)**	**Placebo (NIN-Hintergrund)**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
FIBRONEER®-ILD	Nerandomilast 18 mg 2x täglich, per os zusätzlich zu Nintedanib[a]	Placebo 2x täglich, per os zusätzlich zu Nintedanib[a]	Die Studienteilnehmer erhielten Nerandomilast 18 mg bzw. Placebo als zwei Filmtabletten. Die Einnahme erfolgte zweimal täglich oral. Die Patienten sollten die Studienmedikation vollständig mit einem Glas Wasser (~250 ml) einnehmen und ein Dosierungsintervall von zwölf Stunden einhalten. Die Patienten sollten die Studienmedikation immer zur selben Tageszeit (±30 Minuten), idealerweise zwischen 6:00 – 11:00 Uhr am Morgen und zwischen 18:00 – 23:00 Uhr am Abend einnehmen. Patienten mit Nintedanib als Hintergrundtherapie sollten erst die Studienmedikation einnehmen, gefolgt von Nintedanib. Eine vergessene Dosis sollte übersprungen werden, wenn bis zur nächsten Dosiseinnahme weniger als acht Stunden liegen.
a: Eine Patientin oder ein Patient im Nerandomilast-Arm als auch im Placebo-Arm erhielten Pirfenidon als stabile Hintergrundtherapie. Die Patientinnen und Patienten wurden der Stratifizierung nach antifibrotischer Hintergrundtherapie zugeordnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign der Studie FIBRONEER®-ILD

Bei der Studie FIBRONEER®-ILD handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Nerandomilast im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer PPF.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren, mit einer ärztlich diagnostizierten ILD, die Merkmale einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung aufwies (retikuläre Anomalie mit Traktionsbronchiektasien mit oder ohne Wabenstruktur) in einem Ausmaß von >10% in einer HRCT, die innerhalb von zwölf Monaten vor dem Screening durchgeführt und zentral überprüft wurde. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening mindestens eines der folgenden Merkmale einer PPF erfüllen:

- FVC-Abnahme von ≥10% des Sollwertes
- FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome
- FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax
- Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax

Weitere Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) von ≥25% des Sollwertes und eine FVC von ≥45% des Sollwertes zum Screening.

An der Studie FIBRONEER®-ILD konnten Patientinnen und Patienten mit oder ohne bestehende antifibrotische Therapie teilnehmen. Entweder mussten die Patientinnen und Patienten seit mindestens zwölf Wochen eine bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie mit Nintedanib erhalten, mit der Absicht diese Therapie fortzuführen, oder seit mindestens acht Wochen keine Nintedanib-Therapie erhalten haben und keine (erneute) antifibrotische Behandlung planen. Es wurden 1.178 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme 9 mg Nerandomilast, 18 mg[24] Nerandomilast bzw. Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach antifibrotischer Hintergrundtherapie (antifibrotische Hintergrundtherapie vs. keine antifibrotische Hintergrundtherapie) und HRCT-

[24] Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die Dosierung 18 mg bewertungsrelevant.

Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster vs. andere fibrotische Muster). Bis auf zwei Patientinnen und Patienten wurden alle randomisierten Patienteninnen und Patienten im Rahmen der Studie behandelt. Eine antifibrotische Hintergrundtherapie mit Nintedanib erhielten 43% der Patientinnen und Patienten. Die Behandlungsdauer betrug mindestens 52 Wochen bis maximal vier Monate nachdem die letzte Studienteilnehmerin bzw. der letzte Studienteilnehmer die Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte (Abbildung 7).

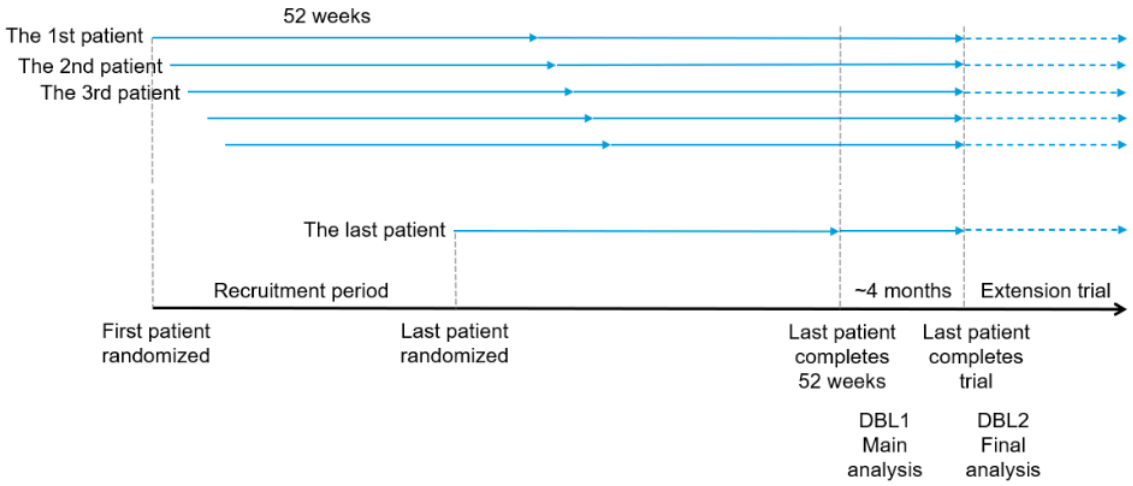


Abbildung 7: Studiendesign der Studie FIBRONEER®-ILD
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die primäre Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte war gemäß dem TSAP nach 52 Wochen geplant. Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, wurden angehalten, weiterhin an der Studie teilzunehmen und alle geplanten Visiten bis zum Studienende wahrzunehmen. Nachdem die letzte Studienteilnehmerin und der letzte Studienteilnehmer die Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatten, wurde der erste Datenschnitt (DBL1) durchgeführt. Die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen dieses Datenschnitts waren Grundlage, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nerandomilast über einen Zeitraum von 52 Wochen zu bewerten. Nach Durchführung der Abschlussvisiten mit allen Patientinnen und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie waren, wurde ein weiterer, finaler Datenschnitt (DBL2) durchgeführt; dieser fand vier Monate nach DBL1 statt. Durch die Beendigung der Studie zu einem festen Zeitpunkt, hatten nicht alle Patientinnen und Patienten dieselbe Beobachtungsdauer. Weitere Daten zur Langzeitbehandlung von Nerandomilast wird die einarmige Phase-III Studie FIBRONEER®-ON liefern, in die Patientinnen und Patienten mit IPF oder PPF eingeschlossen werden, die zuvor an einer Studie mit Nerandomilast teilgenommen haben.

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten Nerandomilast zweimal täglich zur Einnahme (per os) im Abstand von zwölf Stunden mit einem Glas Wasser. Patientinnen und Patienten mit Nintedanib als Hintergrundtherapie sollten zuerst die Studienmedikation einnehmen, gefolgt von Nintedanib. Im Placebo-Arm erhielten die Studienteilnehmenden ein äußerlich nicht unterscheidbares Placebopräparat im gleichen Gabe- und Zeitintervall. An die Behandlungsphase schloss sich eine mindestens 7-tägige Nachbeobachtungsphase an.

Der primäre Endpunkt war die *absolute Veränderung der FVC (ml) vom Ausgangswert bis Woche 52*. Der Key-sekundäre Endpunkt war die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation, ersten respiratorisch bedingten Hospitalisierung oder Tod*. Weitere Wirksamkeits-Endpunkte waren die *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* sowie die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod*. Weitere Analysen (Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 52 bzw. Gesamtstudiendauer) zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. des allgemeinen Gesundheitszustandes wurden mittels verschiedener Fragebögen durchgeführt. Ebenso wie weitere Analysen zur Sicherheit.

Die Studie fand in einem Zeitraum von November 2022 bis April 2025 statt und wurde in 403 Studienzentren in 44 Ländern durchgeführt.

Folgetherapien

Eine gesonderte systematische Erhebung von Folgetherapien nach dauerhaftem Abbruch der Studienmedikation war in der Studie nicht vorgesehen.

4.3.1.2.1.2 Patientencharakteristika der Studie FIBRONEER®-ILD

Die Darstellung der Patientencharakteristika erfolgt in diesem Abschnitt für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie. Die Behandlungsarme (Nerandomilast und Placebo) der Studie waren hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika vergleichbar (Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – FIBRONEER®-ILD

Studie	**FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)**	
Gruppe	**18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)**	**Placebo (NIN-Hintergrund)**
N[a]	**N=170**	**N=169**
Demografie		
Geschlecht (n (%))		
männlich	108 (63,5)	114 (67,5)
weiblich	62 (36,5)	55 (32,5)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	66,6 (9,1)	67,2 (9,7)
Alter, n (%)		
<65 Jahre	64 (37,6)	65 (38,5)
≥65 Jahre	106 (62,4)	104 (61,5)
Körpergewicht (kg)		
MW (SD)	76,72 (18,24)	77,24 (17,19)
Körpergewicht, n (%)		
<65 kg	47 (27,6)	42 (24,9)
≥65 kg	123 (72,4)	127 (75,1)

Studie	**FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)**	
Gruppe	**18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)**	**Placebo (NIN-Hintergrund)**
N[a]	**N=170**	**N=169**
BMI (kg/m²)		
MW (SD)	27,032 (4,874)	27,308 (5,397)
Region (n (%))		
Europa	67 (39,4)	78 (46,2)
Asien	41 (24,1)	45 (26,6)
Kanada und USA	37 (21,8)	30 (17,8)
Rest der Welt	25 (14,7)	16 (9,5)
Raucherstatus (n (%))		
Nichtraucher	77 (45,3)	63 (37,3)
Ex-Raucher	90 (52,9)	105 (62,1)
Raucher	3 (1,8)	1 (0,6)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
FVC-Ausgangswert		
ml, MW (SD)	2.419,7 (734,5)	2.472,2 (788,2)
% des Sollwertes, MW (SD)	67,99 (14,84)	69,26 (16,45)
FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) (n (%))		
≤70%	97 (57,1)	95 (56,2)
>70%	73 (42,9)	74 (43,8)
DLco (% des Sollwertes)		
n; MW (SD)	169; 45,09 (16,57)	169; 46,22 (15,82)
Sauerstoffsättigung via Pulsoxymetrie (%)		
n; MW (SD)	170; 95,36 (2,59)	168; 95,30 (3,39)
Zeit seit ILD-Diagnose (Jahre)		
MW (SD)	5,31 (5,51)	3,94 (3,66)
Zeit seit der ILD-Diagnose, n (%)		
≤1 Jahr	21 (12,4)	26 (15,4)
>1 Jahr bis ≤3 Jahre	51 (30,0)	66 (39,1)
>3 Jahre bis ≤5 Jahre	38 (22,4)	29 (17,2)
>5 Jahre	60 (35,3)	48 (28,4)
Radiologische Beurteilung der PPF/PF-ILD (n (%))		
UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster	121 (71,2)	116 (68,6)
andere fibrotische Muster	49 (28,8)	53 (31,4)
Emphysem im HRCT (n (%))		
ja	42 (24,7)	40 (23,7)
nein	128 (75,3)	129 (76,3)

Studie	**FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)**	
Gruppe	**18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)**	**Placebo (NIN-Hintergrund)**
N[a]	**N=170**	**N=169**
Zugrundeliegende ILD-Diagnose (n (%))		
iNSIP	27 (15,9)	32 (18,9)
unklassifizierbare IIP	32 (18,8)	46 (27,2)
HP/EAA	43 (25,3)	38 (22,5)
Autoimmun-ILD[b]	43 (25,3)	29 (17,2)
andere ILD[c]	25 (14,7)	24 (14,2)
Zusätzlicher Sauerstoffbedarf zum Ausgangswert (n (%))		
ja	71 (41,8)	66 (39,1)
nein	97 (57,1)	101 (59,8)
fehlend	2 (1,2)	2 (1,2)

a: Anzahl Studienteilnehmer im FAS (alle randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben).
b: Zusammenfassung der folgenden ILD-Diagnosen: RA-ILD, MCTD-ILD, SSc-ILD und andere fibrosierenden ILD-Entitäten
c: Zusammenfassung der folgenden ILD-Diagnosen: Sarkoidose, Expositions-assoziierte ILD und andere fibrosierenden ILD-Entitäten

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Der Anteil der Studienabbrecher mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie lag bis Woche 52 im Nerandomilast Arm bei 7,6%, im Vergleich dazu lag der Anteil im Placebo-Arm bei 7,7%. Während der Gesamtstudiendauer betrug der Anteil im Nerandomilast-Arm 15,9% und im Placebo-Arm 18,9%.

Der Anteil an Therapieabbrecher mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie betrug bis Woche 52 im Nerandomilast-Arm 24,7% und im Placebo-Arm 15,4%. Während der Gesamtstudiendauer lag der Anteil bei 35,9% im Nerandomilast-Arm und bei 27,2% im Placebo-Arm (Tabelle 4-17).

Die mediane Behandlungsdauer bzw. Beobachtungsdauer war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-17: Disposition der eingeschlossenen Studienpopulationen – FIBRONEER®-ILD

Studie	**FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)**	
Gruppe	**18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)**	**Placebo (NIN-Hintergrund)**
N[a]	**N=170**	**N=169**
Studienabbrecher (inkl. Todesfälle) (n (%))		
bis Woche 52	13 (7,6)	13 (7,7)
Gesamtstudiendauer	27 (15,9)	32 (18,9)
Therapieabbrecher (n (%))		
bis Woche 52	42 (24,7)	26 (15,4)
Gesamtstudiendauer	61 (35,9)	46 (27,2)

a: Anzahl der Studienteilnehmer im Treated Set (alle randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-18: Behandlungs- und Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – FIBRONEER®-ILD

Studie	**FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)**	
Gruppe	**18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)**	**Placebo (NIN-Hintergrund)**
N[a]	**N=170**	**N=169**
Behandlungsdauer (Monate)		
MW (SD)	14,25 (6,01)	15,50 (5,38)
Median (Min-Max)	15,7 (0,4-23,9)	16,4 (0,2-26,2)
Beobachtungsdauer (Monate)		
MW (SD)	16,93 (3,93)	16,95 (4,21)
Median (Min-Max)	17,0 (1,2-25,5)	17,0 (0,7-26,3)

a: Anzahl Studienteilnehmer im FAS (alle randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.2.1.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD

Eignung der Studie FIBRONEER®-ILD für die Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast gegenüber der zVT Nintedanib im Anwendungsgebiet PPF (Abschnitt 4.2.1).

Darüber hinaus kommen entsprechend der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom Januar 2023 im Anwendungsgebiet der PPF empfohlene nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (z.B. Langzeit-Sauerstofftherapie, physikalische Therapie, pulmonale Rehabilitation) grundsätzlich in Frage [2]. Diese sollen den Patientinnen und Patienten in beiden Armen zur Verfügung stehen. Als weitere nicht-medikamentöse Behandlung kommt eine Lungentransplantation für Patientinnen und Patienten mit PPF grundsätzlich in Betracht; es wird vom G-BA dabei jedoch nicht von einer regelhaften Therapieoption ausgegangen. Dies ist bedingt durch das häufig höhere Lebensalter der Patientinnen und Patienten, die damit verbundenen Komorbiditäten sowie die begrenzte Verfügbarkeit von Spenderorganen.

Die Geschäftsstelle führt zudem aus, dass eine adäquate Behandlung akuter Exazerbationen mit hochdosierten Glukokortikosteroiden als auch der zugrundeliegenden ILD vorausgesetzt werden.

In die Studie FIBRONEER®-ILD wurden Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Therapie mit Nintedanib eingeschlossen, sowie Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie, die keine (erneute) Therapie mit Nintedanib planten.

Bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie mit Nintedanib konnte diese im Studienverlauf nach ärztlichem Ermessen entsprechend der Fachinformation jederzeit angepasst werden (z. B. Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung), beispielsweise zur Handhabung von Nebenwirkungen.

Für alle Patientinnen und Patienten der Studie FIBRONEER®-ILD (mit oder ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie) bestanden seitens des Studienprotokolls keinerlei Einschränkungen bezüglich der Anwendung nicht-medikamentöser Therapieoptionen.

Die Neuinitiierung oder die Veränderungen von bestehenden immunmodulatorischen Behandlungen waren innerhalb der ersten sechs Monate der verblindeten Behandlungsphase nicht zugelassen. Davon ausgenommen waren Anpassungen in der Behandlung mit Glukokortikosteroiden bis zu einer Dosis von 15 mg Prednison (äquivalent) täglich. Nach Ablauf der ersten sechs Monate nach Randomisierung war eine Änderung der immunmodulatorischen Behandlung zulässig, sofern aufgrund einer Verschlechterung der Grunderkrankung medizinisch indiziert. Zur Behandlung akuter Exazerbationen war die Gabe von Glukokortikosteroiden (Prednison oder entsprechender Therapien; auch über einer Dosis von 15 mg täglich) während des Behandlungszeitraums jederzeit möglich.

Grundsätzlich nicht zugelassen war eine Behandlung mit PDE4- und nicht selektiven PDE-Inhibitoren, Pirfenidon sowie Stammzelltherapien zur Therapie einer pulmonalen Fibrose innerhalb des Behandlungszeitraums. Wurde eine kurzzeitige Behandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren notwendig, musste die Studienmedikation für diesen Zeitraum abgesetzt werden. Weitere Einschränkungen bestanden für die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Tocilizumab, Rituximab und Mycophenolat Mofetil. Diese Wirkstoffe konnten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht eingesetzt werden, eine Initiierung war nach Ablauf von sechs

Monaten nach Randomisierung im Fall einer Krankheitsverschlechterung von Grunderkrankungen jedoch möglich.

Insgesamt erhielten die Patientinnen und Patienten mit Nintedanib-Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD somit eine zVT-konforme Behandlung der PPF mit Nintedanib. Daneben standen allen Patientinnen und Patienten (mit oder ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie) entsprechende nicht-medikamentöse Behandlungen sowie eine adäquate Therapie akuter Exazerbationen zur Verfügung.

Der G-BA führt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch aus, dass eine angemessene Behandlung von ILD-Grunderkrankungen in den nutzenbewertungsrelevanten Studien vorausgesetzt wird [2]. Eine größere Gruppe an Patientinnen und Patienten mit einer der PPF zugrundeliegenden Erkrankung in der Studie FIBRONEER®-ILD machen dabei Patientinnen und Patienten mit Autoimmunerkrankungen aus (z. B. Rheumatoide Arthritis, Mischkollagenose, Systemische Sklerose, Systemischer Lupus Erythematodes, Sjögren Syndrom). Für diese werden in der klinischen Praxis mitunter auch Wirkstoffe eingesetzt, zu welchen in der Studie FIBRONEER®-ILD Einschränkungen bestanden (z. B. Cyclophosphamid, Tocilizumab, Rituximab und Mycophenolat Mofetil). Die Einschlusskriterien der Studie FIBRONEER®-ILD sahen in diesem Zusammenhang vor, dass Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Kollagenosen, deren Grunderkrankung anhand dieser Wirkstoffe gut zu behandeln war, nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Es wurden demnach nur solche Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, deren der ILD zugrundeliegende Erkrankung bereits zu Studieneinschluss stabil und patientenoptimiert behandelt wurde. Dies hat zur Folge, dass in der FIBRONEER®-ILD Studie keine Patientinnen und Patienten betrachtet wurden, für welche diese Wirkstoffe zum Zeitpunkt der Beurteilung einen relevanten Therapiebestandteil zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis oder Kollagenose dargestellt hatte.

Zusammenfassend sieht Boehringer Ingelheim die Anforderungen des G-BA hinsichtlich einer adäquaten Umsetzung der zVT für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD als erfüllt an und stellt im Ergebnisteil zum Abschnitt 4.3.1.3 die Studienergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie als direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT dar.

Für Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie wurde ergänzend ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, der dem Abschnitt 4.3.2.1 entnommen werden kann.

4.3.1.2.1.4 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie FIBRONEER®-ILD

Im Anwendungsgebiet der PPF werden Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen ILD zusammengefasst, die den insgesamt selten auftretenden, progredient fibrosierenden Phänotyp entwickelt haben (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Insgesamt sind dabei über 200 Entitäten an ILD bekannt [94], von welchen einige – mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit – einen

fibrosierenden Phänotyp ausbilden können [1] (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1 und Abschnitt 3.2.3).

Aufgrund der hohen Anzahl sowie der Seltenheit der möglichen Grunderkrankungen, liegt aus der Literatur nur wenig Evidenz zur Häufigkeit der einzelnen Grunderkrankungen in Deutschland vor (vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.3). Eine Gegenüberstellung der Verteilung der unterschiedlichen Grunderkrankungen im deutschen Versorgungsalltag einerseits und der Studienpopulation der FIBRONEER®-ILD andererseits, ist daher vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung kaum sinnvoll möglich.

In die Studie FIBRONEER®-ILD konnten Patientinnen und Patienten mit PPF unabhängig von der zugrundeliegenden ILD eingeschlossen werden. Es fand somit keine Beschränkung auf bestimmte ILD-Grunderkrankungen statt. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher ILD, welche einen progredient fibrosierenden Phänotyp ausbilden können, ist dennoch davon auszugehen, dass nicht alle in Deutschland vorkommenden Grunderkrankungen für eine PPF vollständig in der Studienpopulation repräsentiert sind. Die Möglichkeit einer Übertragung der Evidenz aus der vorliegenden Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten mit abweichenden Grunderkrankungen ergibt sich jedoch aus den gemeinsamen pathophysiologischen Vorgängen, die der Ausbildung und Aufrechterhaltung des progredient fibrosierenden Phänotyps zugrunde liegen (vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.1).

Die Studie FIBRONEER®-ILD wurde unter anderem in 21 teilnehmenden deutschen Studienzentren durchgeführt und nahm Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer aktuellen Behandlung auf, sowohl mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie mit Nintedanib, aber auch ohne bestehende oder geplante antifibrotischen Hintergrundtherapie, und berücksichtigt damit auch die im deutschen Versorgungskontext unterschiedlichen Behandlungsstrategien von Patientinnen und Patienten mit PPF.

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts oder in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, wurden nicht beobachtet. Daher sind alle in der Studie FIBRONEER®-ILD beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zur bewertungsrelevanten Population einzuordnen.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie FIBRONEER®-ILD auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
FIBRONEER®-ILD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die FIBRONEER®-ILD ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Nerandomilast in erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progressiver fibrosierender ILD für mindestens 52 Wochen.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte mittels Interactive Response Technology (IRT) im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme 9 mg[25] Nerandomilast, 18 mg[25] Nerandomilast bzw. Placebo. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach antifibrotischer Hintergrundtherapie (antifibrotische Hintergrundtherapie vs. keine antifibrotische Hintergrundtherapie) und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster vs. andere fibrotische Muster). Die Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie (für DBL1 und DBL2) für die Patientinnen und Patienten, die behandelnden Personen und das Studienpersonal verdeckt, sodass weder die Patientinnen bzw. die Patienten noch die behandelnden Personen oder das Studienpersonal Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnten. Die Auswertungskriterien für die Endpunkte waren in den Prüfplänen a priori definiert.

Notwendige Protokolländerungen nach Studienbeginn wurden vor der Verfügbarkeit von Ergebnissen und einem möglichen Zugriff auf die Studiendaten durchgeführt, sodass eine Verzerrung ausgeschlossen werden kann. Die Ergebnisse wurden den Prüfplänen entsprechend ausgewertet und transparent und vollständig berichtet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

[25] Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die Dosierung 18 mg bewertungsrelevant.

Der Patientenfluss der Studie FIBRONEER®-ILD sowie die Methodik und Ergebnisse der verwendeten Analysen sind transparent dargestellt.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte, sodass das Verzerrungspotenzial dieser Studie als niedrig eingestuft wird.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Nerandomilast**
	FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)
Endpunkt	
Mortalität	
Gesamtmortalität	
Gesamtmortalität	ja
Morbidität	
Forcierte Vitalkapazität (FVC)	
FVC-Veränderung	ja
Akute Exazerbationen	
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	ja
Akute Exazerbation oder Tod	ja
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen	
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod	ja
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod	ja
Gesamthospitalisierung	
Gesamthospitalisierung oder Tod	ja
Sauerstoffbedarf	
Beginn einer Sauerstofftherapie	ja

Studie	Nerandomilast
	FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)
Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation	ja
L-PF	
Veränderung des L-PF-Gesamtscores	ja
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores	ja
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores	ja
Veränderung des L-PF-Husten-Scores	ja
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores	ja
Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores	ja
Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores	ja
Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores	ja
Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores	ja
Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores	ja
PGI-S	
Veränderung des PGI-S-Dyspnoe-Scores	ja
Veränderung des PGI-S-Husten-Scores	ja
Veränderung des PGI-S-Fatigue-Scores (deskriptiv)	ja
Verschlechterung des PGI-S-Dyspnoe-Scores	ja
Verschlechterung des PGI-S-Husten-Scores	ja
Lebensqualität und Gesundheitszustand	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score)	
Veränderung des EQ-5D VAS-Scores	ja
Erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score)	
Veränderung des L-PF-Impact-Scores	ja
Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores	ja
Nebenwirkungen	
Gesamtraten UE	
UE jeglichen Schweregrades	
UE jeglichen Schweregrades	ja
UE jeglichen Schweregrades unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	ja

Studie	Nerandomilast
	FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	ja
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	ja
Schwerwiegende UE (SUE)	
SUE	ja
SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten	
UE, die zum Therapieabbruch führten	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)	ja
UE nach SOC und PT	
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und nach PT	ja
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und nach PT	ja
SUE nach SOC und nach PT	ja
Weitere Sicherheitsendpunkte	
HADS	
HADS Anxiety-Score	ja
HADS Depression-Score	ja
C-SSRS	
Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (deskriptiv)	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse

- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung

nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	Gesamtmortalität Operationalisierung: Die *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* wurde definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod, unabhängig von der Ursache. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (Tod jeglicher Ursache) jeweils zum frühesten der folgenden möglichen Zensierungsereignisse: Zeitpunkt der Lungentransplantation oder letzter dokumentierter Zeitpunkt ohne Ereignis. **Erhebung:** Der Tod wurde entweder über die UE, die zum Tod führen, erhoben oder über die Erfassung des Vitalstatus im eCRF. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin. **Sensitivitätsanalyse:** Ergänzend wurde eine Sensitivitätsanalyse der *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* ausgewertet und berichtet, in welcher Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, nicht zensiert wurden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-22 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im eCRF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Studienende ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-21). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für Gesamtmortalität

In der Analyse zur „Gesamtmortalität“ zeigt sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-23 und Abbildung 8). Die Behandlung mit Nerandomilast (NIN-Hintergrund) war im Vergleich zu Placebo (NIN-Hintergrund) mit einer relativen Risikoreduktion von etwa 46% assoziiert (HR [95%-KI]: 0,54 [0,30; 0,97]).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	**18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)**	**Placebo (NIN-Hintergrund)**	**Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**HR [95%-KI]; p-Wert[a]**
Gesamtmortalität			
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache			
FIBRONEER®-ILD	18/170 (10,6)	28/169 (16,6)	0,54 [0,30; 0,97]; **0,0407**

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes).

Zensierungsregel zur Hauptanalyse: Eine Zensierung erfolgte zum jeweiligen Zeitpunkt der Lungentransplantation oder letzten dokumentierten Zeitpunkts ohne Ereignis.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

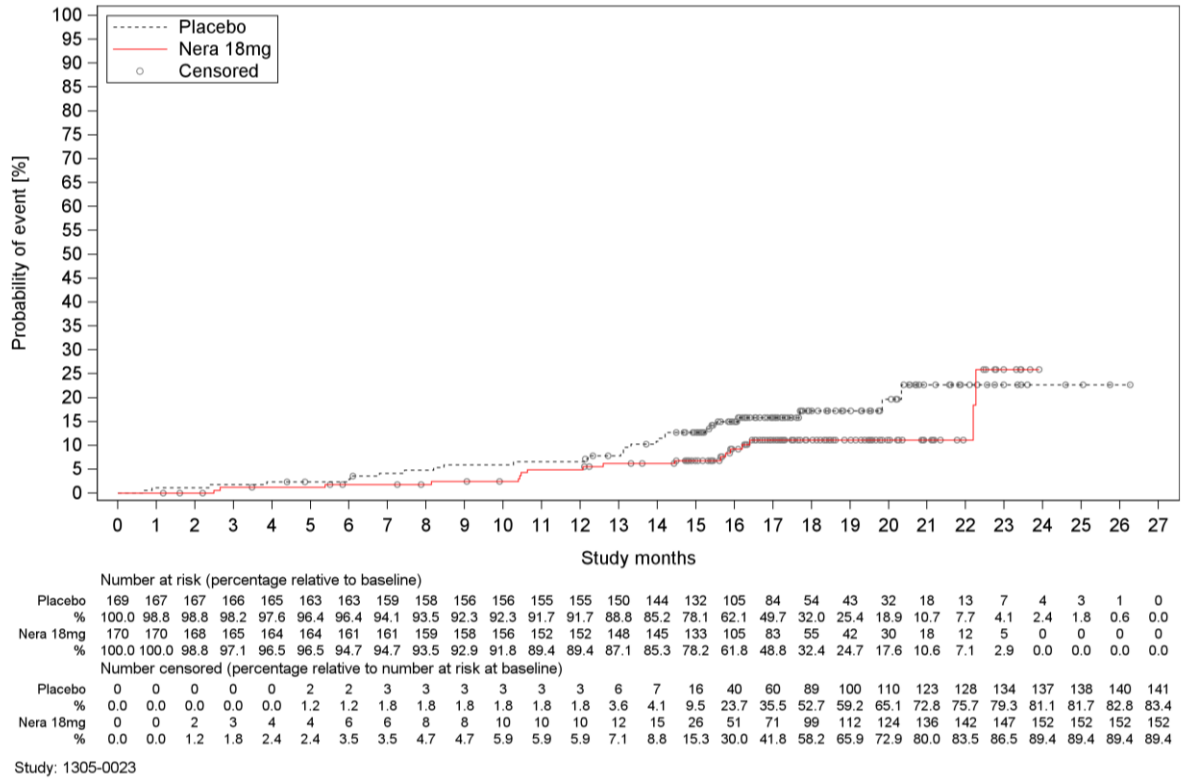


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität aus FIBRONEER®-ILD

Zusätzlich wurde eine ergänzende Sensitivitätsanalyse zur Gesamtmortalität durchgeführt, in der – im Gegensatz zur Prä-Spezifikation in der Hauptanalyse – Lungentransplantationen nicht zensiert wurden.

Nach einer Lungentransplantation[26] traten keine Todesfälle auf; insofern vergrößerte sich gegenüber der Hauptanalyse ausschließlich die ereignisfreie Beobachtungszeit. Die Anzahl der Ereignisse entspricht in beiden Behandlungsarmen denen der Hauptanalyse. In der Analyse zeigen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-24).

[26] Im gesamten Studienverlauf erhielten 18 Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie eine Lungentransplantation; davon 10 (5,9%) im Nerandomilast-Arm und 8 (4,7%) im Placebo-Arm.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtmortalität (Sensitivitätsanalyse) aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert[a]
Gesamtmortalität (Sensitivitätsanalyse)			
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (keine Zensierung bei Lungentransplantation)			
FIBRONEER®-ILD	18/170 (10,6)	28/169 (16,6)	0,57 [0,31; 1,03]; 0,0647

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes).

Zensierungsregel zur Sensitivitätsanalyse: Eine Zensierung erfolgte zum Zeitpunkt des letzten dokumentierten Zeitpunkts ohne Ereignis.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Kaplan-Meier Plots zu Sensitivitätsanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.2.1 Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von FVC

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	FVC-Veränderung **Operationalisierung:** Die absolute *Veränderung der FVC* wurde definiert als die absolute Veränderung der FVC (ml) vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels eines MMRM (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es wurden nur Daten von Patientinnen und Patienten verwendet, für die neben einem Ausgangswert noch mindestens ein weiterer Wert zur Verfügung stand. Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, wurden ab dem Zeitpunkt der Lungentransplantation nicht mehr im Modell berücksichtigt. Es handelt sich um den primären Endpunkt der Studie FIBRONEER®-ILD. **Erhebung:** Die Erhebung der FVC erfolgte zu Woche 1 (Ausgangswert), 2, 6, 12, 18, 26, 36, 44, 52 und alle weiteren zwölf Wochen bis zum Studienende. Der Test wurde in sitzender Position durchgeführt und es sollte bevorzugt dieselbe geschulte Person den Test durchführen. Der beste von drei Versuchen wurde als die höchste FVC definiert. Die Messung sollte zur gleichen Tageszeit (vormittags vs. nachmittags) durchgeführt werden. Die Patientinnen und Patienten sollten dazu angehalten werden, innerhalb einer Stunde vor der Messung auf anstrengende Aktivität und das Rauchen zu verzichten. Die Auswaschphase für Bronchodilatatortherapien sollte zwischen 4 bis zu 48 Stunden vor der Testdurchführung erfolgen. Die Messung der FVC erfolgte mit standardisierten Spirometriegeräten, die zentral mit vorkalibrierten Einweg-Durchflusssensoren ausgestattet wurden und eine maximale zulässige Abweichung von ±2,5% gemäß der ATS/ERS-Richtlinien aufweisen durften. Eine tägliche Kalibrierung ist vor der FVC-Messung daher nicht notwendig. Für die Studie durften nur diese Spirometriegeräte verwendet werden und die Qualität der Spirometrie-Messung wurde zentral überprüft.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FVC in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-26 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „FVC“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet und die Ergebnisse werden elektronisch übermittelt und zentral überprüft.

Die Auswertung basierte auf dem FAS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1). In der MMRM-Auswertung wurden alle Studienteilnehmer des FAS eingeschlossen, für die neben dem Ausgangswert mindestens ein weiterer Wert vorlag. Die Analyse schloss alle bis Woche 64 verfügbaren Daten ein. Dies gewährleistete eine unverzerrte Datengrundlage für die Analysen pro Zeitpunkt im Sinne eines hohen Anteils von Patientinnen und Patienten bezogen auf die Anzahlen zum Ausgangszeitpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-25). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FVC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für FVC

In den Analysen zur „FVC“ zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-27). Die Patientinnen und Patienten haben unter der Behandlung mit Nerandomilast (NIN-Hintergrund) eine weniger starke mittlere Veränderung (FVC-Abnahme) als unter Placebo (NIN-Hintergrund) (siehe Tabelle 4-27).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für FVC-Veränderung aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)		Placebo (NIN-Hintergrund)		Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	Adjustierte mittlere Differenz[c] [95%-KI]; p-Wert
FVC-Veränderung					
Veränderung der FVC [ml]					
Woche 52					
FIBRONEER®-ILD	137/169 (81,1)	-98,4 [-142,2; -54,7]	145/166 (87,3)	-181,4 [-224,6; -138,1]	82,9 [21,3; 144,6]; **0,0086**
Woche 64					
FIBRONEER®-ILD	119/169 (70,4)	-132,1 [-177,0; -87,1]	127/166 (76,5)	-222,0 [-266,3; -177,7]	89,9 [26,8; 153,1]; **0,0055**

a: Anzahl und Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Die Prozentwerte beziehen sich auf die zum Ausgangswert berücksichtigten Patientinnen und Patienten.
b: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.
c: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung×Visite, HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster)×Visite, kontinuierlichem Ausgangswert×Visite und unstrukturierter Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen. Das Modell enthält Daten bis Woche 64.

Die Ausgangswerte und Ergebnisse der weiteren Verlaufsbeobachtungen werden im Anhang 4-G dargestellt.

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

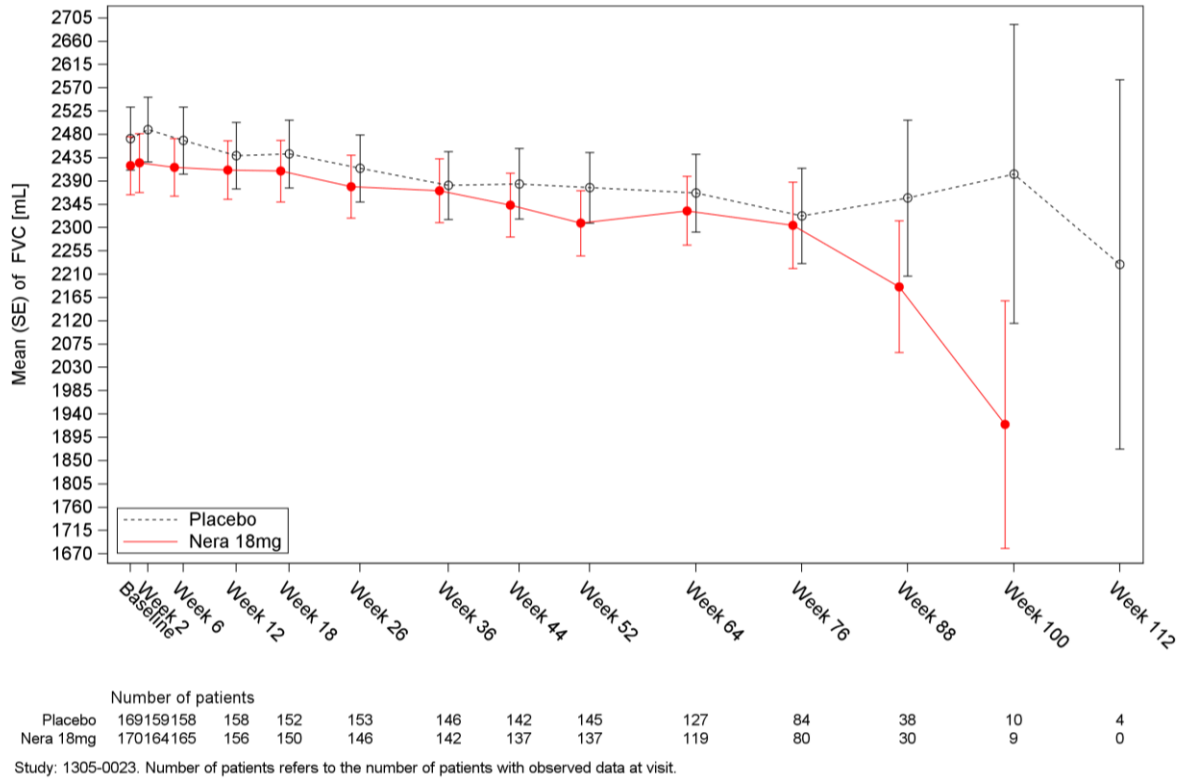


Abbildung 9: Verlaufskurve zum Endpunkt FVC-Veränderung aus FIBRONEER®-ILD

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.2.2 Akute Exazerbationen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von akuten Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod Operationalisierung: Die *Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache* wurde definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Eintreten der ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder des Todes, unabhängig von der Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Es wurden alle durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin als klinisch akute Exazerbationen bewerteten Ereignisse berücksichtigt, bei denen eine CT-Bestätigung vorlag („confirmed exacerbation“). Akute Exazerbation oder Tod Operationalisierung: Die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache*, wurde analog zum Endpunkt „CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod“ definiert, wobei aber keine CT-Bestätigung vorliegen musste („confirmed or suspected exacerbations“). **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod bzw. akute Exazerbation oder Tod) jeweils zum frühesten der folgenden möglichen Zensierungsereignisse: Zeitpunkt der Lungentransplantation oder letzter dokumentierter Zeitpunkt ohne Ereignis. Bei der Endpunktkomponente „CT-bestätigte akute Exazerbation“ bzw. „akute Exazerbation“ erfolgte die Zensierung für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (CT-bestätigte akute Exazerbation bzw. akute Exazerbation) jeweils zum frühesten der folgenden Zensierungsereignisse: Zeitpunkt der Lungentransplantation, Zeitpunkt des Todes oder letzter dokumentierter Zeitpunkt ohne Ereignis. Detaillierte Angaben zu der Endpunktkomponente „Tod“ sind Tabelle 4-21 zu entnehmen. **Erhebung:** Eine CT-bestätigte akute Exazerbation wurde definiert als eine akute, klinisch bedeutsame respiratorische Verschlechterung, die durch den Nachweis einer neuen,

Studie	Operationalisierung
	weit verbreiteten alveolären Auffälligkeit gekennzeichnet ist und die folgenden Kriterien erfüllt: - akute Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, typischerweise von weniger als einem Monat Dauer - im CT neu aufgetretene bilateraler Milchglastrübung und/oder Konsolidierung überlagert von einem Hintergrundmuster, das mit einer fibrosierenden ILD vereinbar ist - Verschlechterung ist nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder Volumen¬überladung erklärt werden kann. Ereignisse, die durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin klinisch als akute Exazerbation eingestuft wurden, jedoch aufgrund fehlender CT-Aufnahmen nicht alle oben genannten Diagnosekriterien erfüllten, wurden als „vermutete“ akute Exazerbationen („suspected exacerbations“) kategorisiert. Die Erhebung erfolgte kontinuierlich durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin. Bei Auftreten eines UE, das als „akute Exazerbation der untersuchten Erkrankung“ oder „Verdacht auf akute Exazerbation der untersuchten Erkrankung“ berichtet wurde, wurden auf einer eigenen Seite im eCRF „ILD acute exacerbation“ Details zur akuten Exazerbation erfasst. **Sensitivitätsanalyse:** Ergänzend wurden Sensitivitätsanalysen zu *Zeit bis zur ersten CT-bestätigen akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache* und *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache* ausgewertet und berichtet, in welcher Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, nicht zensiert wurden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für akute Exazerbationen in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-29 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „akute Exazerbationen“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im eCRF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Studienende ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-28). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt akute Exazerbationen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für akute Exazerbationen

In den Analysen der Endpunkte „CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod“ und „akute Exazerbation oder Tod“ zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-ILD statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-30, Abbildung 10 und Abbildung 11). Die Behandlung mit Nerandomilast (NIN-Hintergrund) war im Vergleich zu Placebo (NIN-Hintergrund) mit einer relativen Risikoreduktion von jeweils etwa 42% assoziiert (HR [95%-KI]: 0,58 [0,35; 0,96] bzw. 0,58 [0,36; 0,94]).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für akute Exazerbationen aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert[a]
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod			
Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache			
FIBRONEER®-ILD	25/170 (14,7)	38/169 (22,5)	0,58 [0,35; 0,96]; **0,0353**
Akute Exazerbation oder Tod			
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache			
FIBRONEER®-ILD	28/170 (16,5)	42/169 (24,9)	0,58 [0,36; 0,94]; **0,0264**
Endpunktkomponenten			
Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation			
FIBRONEER®-ILD	14/170 (8,2)	18/169 (10,7)	0,70 [0,35; 1,41]; 0,3182
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation			
FIBRONEER®-ILD	17/170 (10,0)	24/169 (14,2)	0,63 [0,34; 1,18]; 0,1487
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache			
siehe Tabelle 4-23			

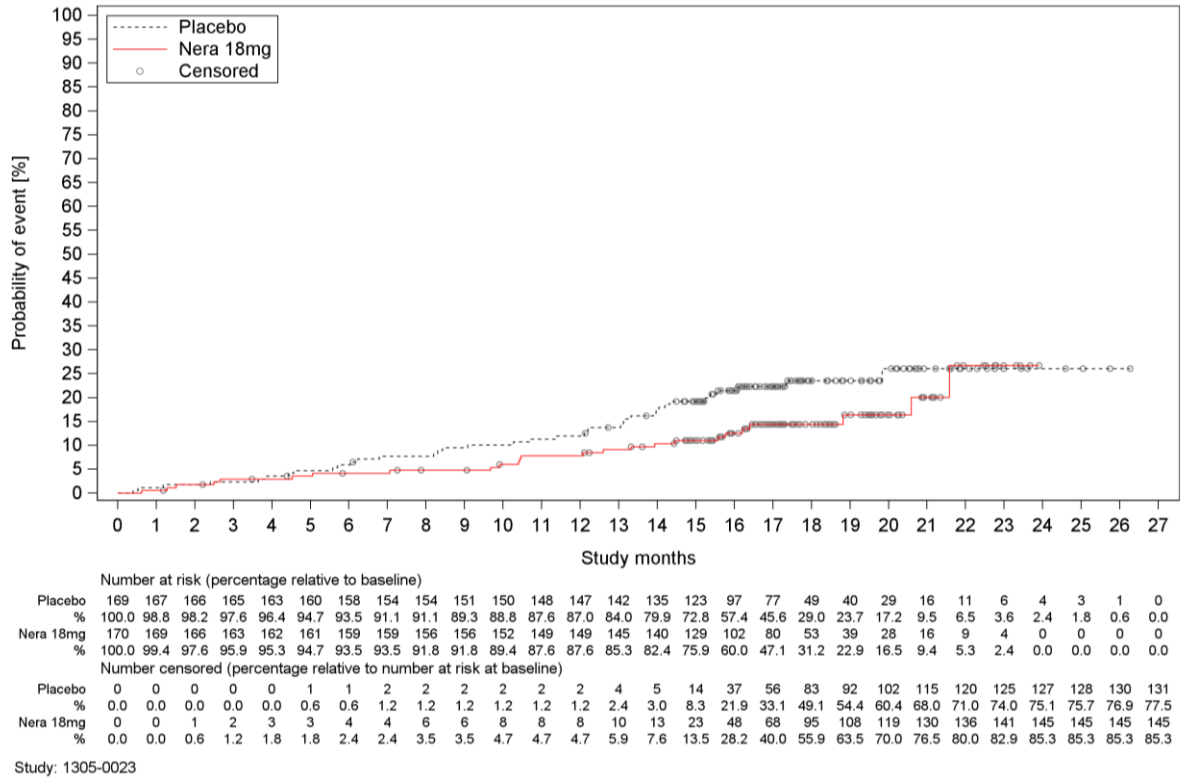
a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes).

Zensierungsregel zur Hauptanalyse: Eine Zensierung erfolgte zum jeweiligen Zeitpunkt von Lungentransplantationen oder letzter dokumentierter Zeitpunkt ohne Ereignis oder Tod, sofern letzterer nicht Bestandteil der Endpunktdefinition war.

Die Anzahl der qualifizierenden Ereignisse für die kombinierten Endpunkte ist im Anhang 4-G dargestellt.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	169	167	166	165	163	160	158	154	154	151	150	148	147	142	135	123	97	77	49	40	29	16	11	6	4	3	1	0
%	100.0	98.8	98.2	97.6	96.4	94.7	93.5	91.1	91.1	89.3	88.8	87.6	87.0	84.0	79.9	72.8	57.4	45.6	29.0	23.7	17.2	9.5	6.5	3.6	2.4	1.8	0.6	0.0
Nera 18mg	170	169	166	163	162	161	159	159	156	156	152	149	149	145	140	129	102	80	53	39	28	16	9	4	0	0	0	0
%	100.0	99.4	97.6	95.9	95.3	94.7	93.5	93.5	91.8	91.8	89.4	87.6	87.6	85.3	82.4	75.9	60.0	47.1	31.2	22.9	16.5	9.4	5.3	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2	2	2	2	4	5	14	37	56	83	92	102	115	120	125	127	128	130	131
%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	2.4	3.0	8.3	21.9	33.1	49.1	54.4	60.4	68.0	71.0	74.0	75.1	75.7	76.9	77.5
Nera 18mg	0	0	1	2	3	3	4	4	6	6	8	8	8	10	13	23	48	68	95	108	119	130	136	141	145	145	145	145
%	0.0	0.0	0.6	1.2	1.8	1.8	2.4	2.4	3.5	3.5	4.7	4.7	4.7	5.9	7.6	13.5	28.2	40.0	55.9	63.5	70.0	76.5	80.0	82.9	85.3	85.3	85.3	85.3

Study: 1305-0023

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod aus FIBRONEER®-ILD

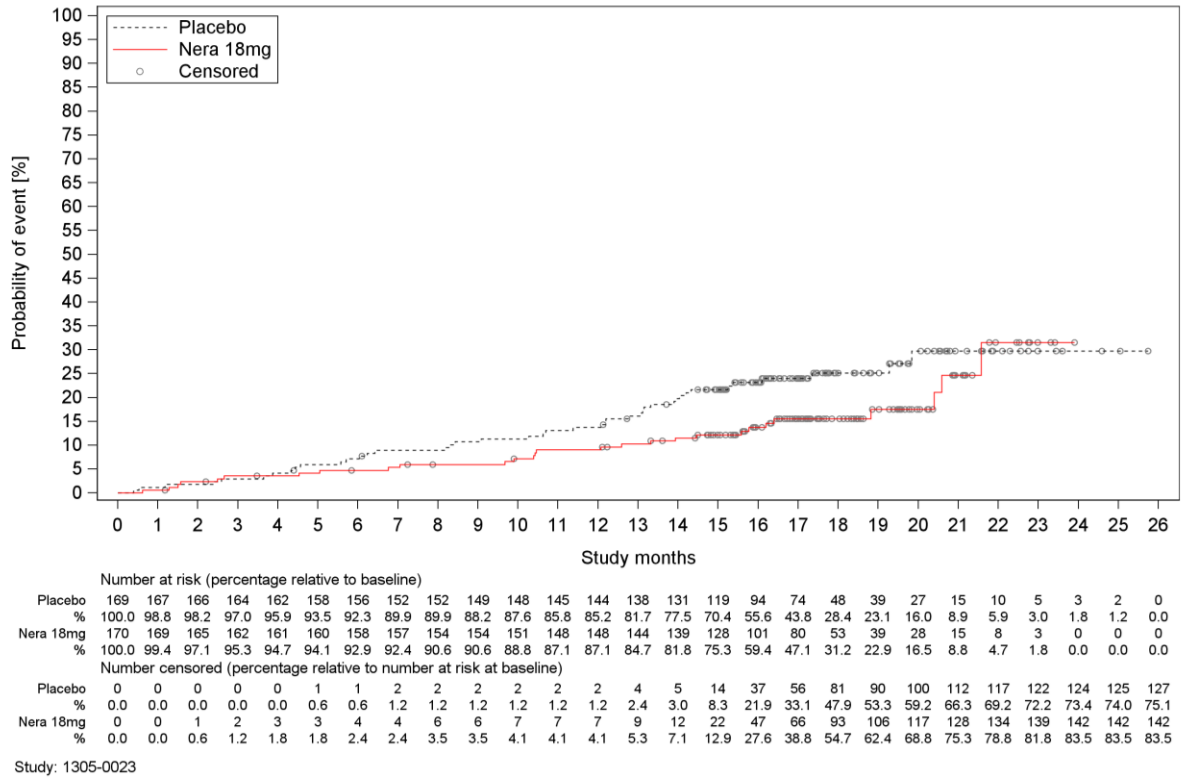


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt akute Exazerbation oder Tod aus FIBRONEER®-ILD

Die Kaplan-Meier-Plots zu den Einzelkomponenten kombinierter Endpunkte befinden sich in Anhang 4-G.

Zusätzlich wurden ergänzende Sensitivitätsanalysen zu akuten Exazerbationen durchgeführt, in denen – im Gegensatz zur Prä-Spezifikation in der jeweiligen Hauptanalyse – Lungentransplantationen nicht zensiert wurden.

Nach einer Lungentransplantation[27] traten weder Todesfälle noch akute Exazerbationen auf; insofern vergrößerte sich gegenüber der Hauptanalyse ausschließlich die ereignisfreie Beobachtungszeit. Die Anzahl der Ereignisse entspricht in beiden Behandlungsarmen denen der Hauptanalyse. In der Analyse zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-31).

[27] Im gesamten Studienverlauf erhielten 18 Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie eine Lungentransplantation; davon 10 (5,9%) im Nerandomilast-Arm und 8 (4,7%) im Placebo-Arm.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für akute Exazerbationen (Sensitivitätsanalyse) aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert[a]
CT-bestätigte akuten Exazerbation oder Tod (Sensitivitätsanalyse)			
Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache (keine Zensierung bei Lungentransplantation)			
FIBRONEER®-ILD	25/170 (14,7)	38/169 (22,5)	0,59 [0,36; 0,99]; **0,0448**
Akute Exazerbation oder Tod (Sensitivitätsanalyse)			
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache (keine Zensierung bei Lungentransplantation)			
FIBRONEER®-ILD	28/170 (16,5)	42/169 (24,9)	0,60 [0,37; 0,96]; **0,0346**

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes).

Zensierungsregel zur Sensitivitätsanalyse: Eine Zensierung erfolgte zum jeweiligen Zeitpunkt des letzten dokumentierten Zeitpunkts ohne Ereignis.

Die Anzahl der qualifizierenden Ereignisse für die kombinierten Endpunkte ist im Anhang 4-G dargestellt.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ergebnisse zu Endpunktkomponenten der Sensitivitätsanalysen sowie alle Kaplan-Meier Plots zu Sensitivitätsanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.2.3 Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von respiratorisch-bedingten Hospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	<u>Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod</u> Operationalisierung: Die *Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache* wurde definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Eintreten der ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder des Todes, unabhängig von der Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. <u>Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod</u> Operationalisierung: Die *Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache* wurde definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt einer respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder einer akuten Exazerbation oder des Todes, unabhängig von der Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod bzw. respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod) jeweils zum frühesten der folgenden möglichen Zensierungsereignisse: Zeitpunkt der Lungentransplantation oder letzter dokumentierter Zeitpunkt ohne Ereignis. Bei der Endpunktkomponente „respiratorisch bedingte Hospitalisierung“ erfolgte die Zensierung für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (respiratorisch-bedingte Hospitalisierung) jeweils zum frühesten der folgenden Zensierungsereignisse: Zeitpunkt der Lungentransplantation, Zeitpunkt des Todes oder letzter dokumentierter Zeitpunkt ohne Ereignis. Detaillierte Angaben zu den Endpunktkomponenten „akute Exazerbation“ und „Tod“ sind Tabelle 4-28 bzw. Tabelle 4-21 zu entnehmen. **Erhebung:** Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin auf einer spezifischen Seite im eCRF für non-elektive Hospitalisierungen. Zur Beurteilung, ob für die Hospitalisierung ein respiratorischer Grund ursächlich war, wurde die Einweisungs-diagnose vor DBL1 verblindet überprüft und erneut vor DBL2 geprüft.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-33 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im eCRF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Studienende ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-32). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen

In den Analysen zu „respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen“ zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-ILD keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen aus FIBRONEER®-ILD

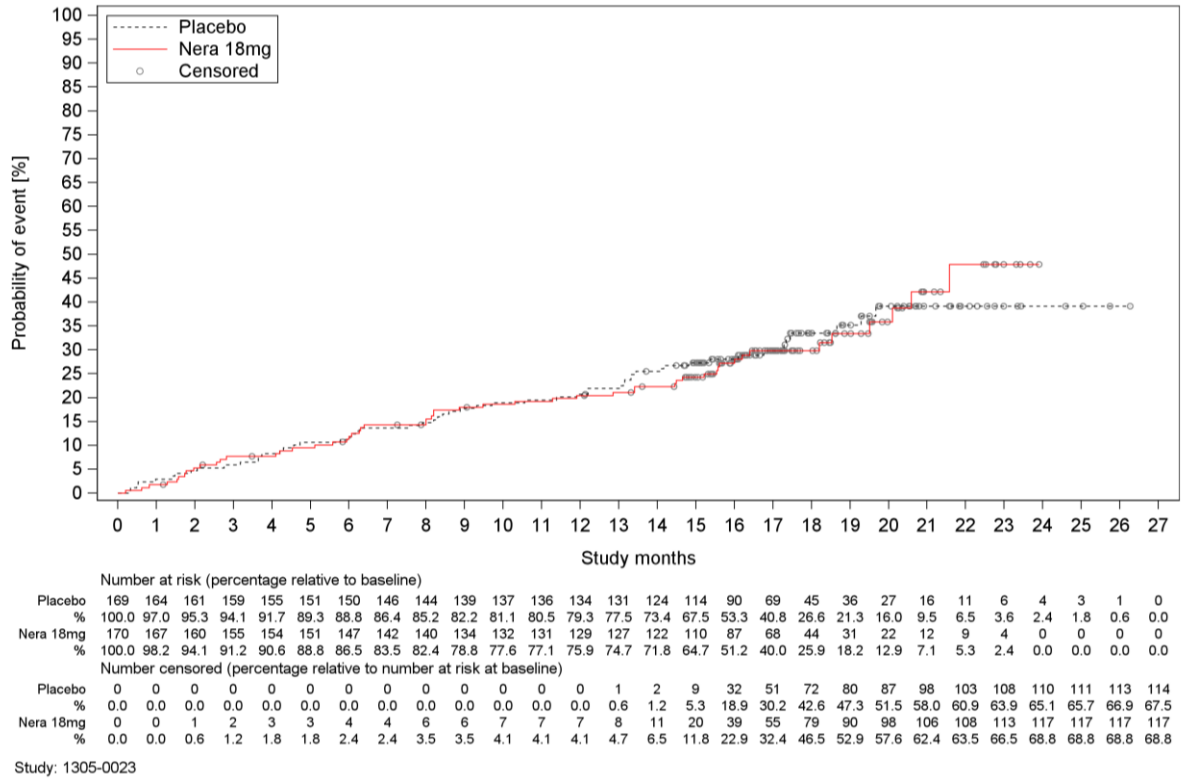
Endpunkt / Studie	**18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)**	**Placebo (NIN-Hintergrund)**	**Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**HR [95%-KI]; p-Wert[a]**
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod			
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache			
FIBRONEER®-ILD	53/170 (31,2)	55/169 (32,5)	0,90 [0,61; 1,32]; 0,5828
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod			
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache			
FIBRONEER®-ILD	57/170 (33,5)	60/169 (35,5)	0,88 [0,61; 1,27]; 0,5098
Endpunktkomponenten			
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung			
FIBRONEER®-ILD	49/170 (28,8)	47/169 (27,8)	0,96 [0,64; 1,44]; 0,8510
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation			
siehe Tabelle 4-30			
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache			
siehe Tabelle 4-23			

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes).

Die Anzahl der qualifizierenden Ereignisse für die kombinierten Endpunkte ist im Anhang 4-G dargestellt.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Number at risk (percentage relative to baseline)

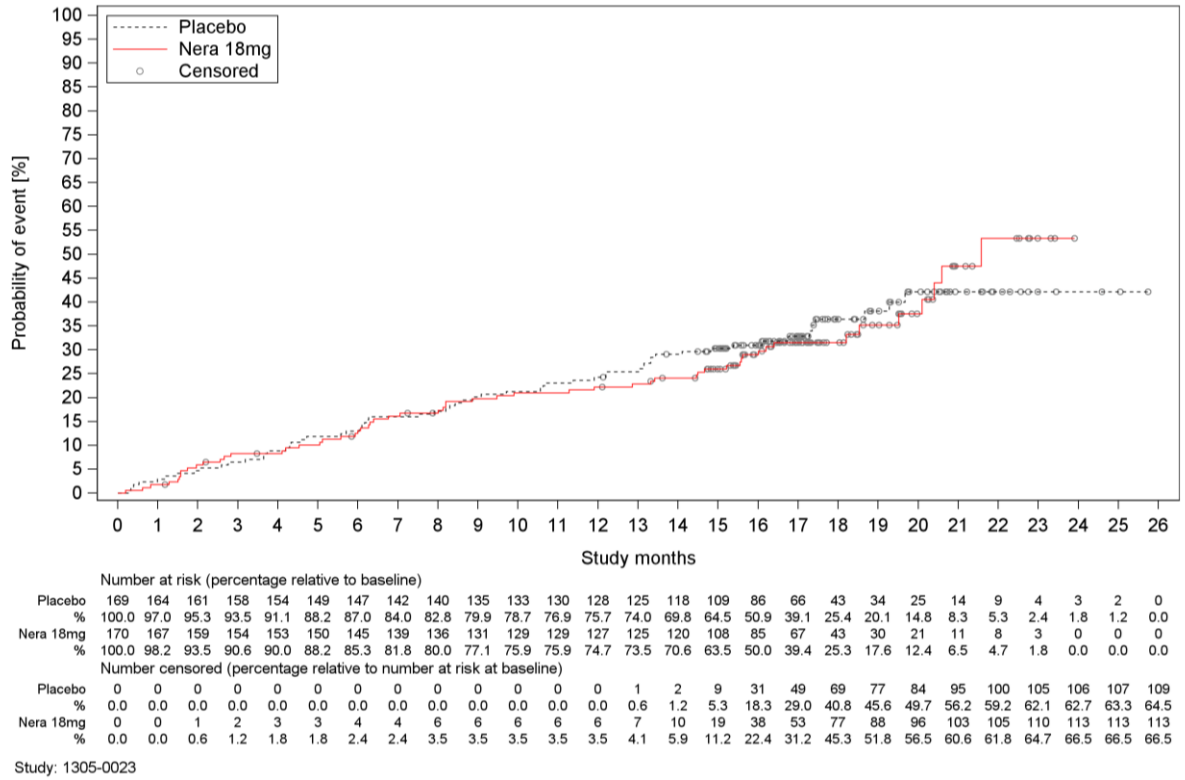
Placebo	169	164	161	159	155	151	150	146	144	139	137	136	134	131	124	114	90	69	45	36	27	16	11	6	4	3	1	0
%	100.0	97.0	95.3	94.1	91.7	89.3	88.8	86.4	85.2	82.2	81.1	80.5	79.3	77.5	73.4	67.5	53.3	40.8	26.6	21.3	16.0	9.5	6.5	3.6	2.4	1.8	0.6	0.0
Nera 18mg	170	167	160	155	154	151	147	142	140	134	132	131	129	127	122	110	87	68	44	31	22	12	9	4	0	0	0	0
%	100.0	98.2	94.1	91.2	90.6	88.8	86.5	83.5	82.4	78.8	77.6	77.1	75.9	74.7	71.8	64.7	51.2	40.0	25.9	18.2	12.9	7.1	5.3	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	9	32	51	72	80	87	98	103	108	110	111	113	114
%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	1.2	5.3	18.9	30.2	42.6	47.3	51.5	58.0	60.9	63.9	65.1	65.7	66.9	67.5
Nera 18mg	0	0	1	2	3	3	4	4	6	6	7	7	7	8	11	20	39	55	79	90	98	106	108	113	117	117	117	117
%	0.0	0.0	0.6	1.2	1.8	1.8	2.4	2.4	3.5	3.5	4.1	4.1	4.1	4.7	6.5	11.8	22.9	32.4	46.5	52.9	57.6	62.4	63.5	66.5	68.8	68.8	68.8	68.8

Study: 1305-0023

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod aus FIBRONEER®-ILD



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	169	164	161	158	154	149	147	142	140	135	133	130	128	125	118	109	86	66	43	34	25	14	9	4	3	2	0
%	100.0	97.0	95.3	93.5	91.1	88.2	87.0	84.0	82.8	79.9	78.7	76.9	75.7	74.0	69.8	64.5	50.9	39.1	25.4	20.1	14.8	8.3	5.3	2.4	1.8	1.2	0.0
Nera 18mg	170	167	159	154	153	150	145	139	136	131	129	129	127	125	120	108	85	67	43	30	21	11	8	3	0	0	0
%	100.0	98.2	93.5	90.6	90.0	88.2	85.3	81.8	80.0	77.1	75.9	75.9	74.7	73.5	70.6	63.5	50.0	39.4	25.3	17.6	12.4	6.5	4.7	1.8	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	9	31	49	69	77	84	95	100	105	106	107	109
%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	1.2	5.3	18.3	29.0	40.8	45.6	49.7	56.2	59.2	62.1	62.7	63.3	64.5
Nera 18mg	0	0	1	2	3	3	4	4	6	6	6	6	6	7	10	19	38	53	77	88	96	103	105	110	113	113	113
%	0.0	0.0	0.6	1.2	1.8	1.8	2.4	2.4	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	4.1	5.9	11.2	22.4	31.2	45.3	51.8	56.5	60.6	61.8	64.7	66.5	66.5	66.5

Study: 1305-0023

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod aus FIBRONEER®-ILD

Die Kaplan-Meier-Plots zu den Einzelkomponenten kombinierter Endpunkte befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.2.4 Gesamthospitalisierung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Gesamthospitalisierung

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	Gesamthospitalisierung oder Tod Operationalisierung: Die *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache*, wurde definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Eintreten der ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder des Todes unabhängig von der Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (nicht-elektive Hospitalisierung oder Tod) jeweils zum frühesten der folgenden möglichen Zensierungsereignisse: Zeitpunkt der Lungentransplantation oder letzter dokumentierter Zeitpunkt ohne Ereignis. Bei der Endpunktkomponente „nicht-elektive Hospitalisierung“ erfolgte die Zensierung für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (nicht-elektive Hospitalisierung) jeweils zum frühesten der folgenden Zensierungsereignisse: Zeitpunkt der Lungentransplantation, Zeitpunkt des Todes oder letzter dokumentierter Zeitpunkt ohne Ereignis. Detaillierte Angaben zu der Endpunktkomponente „Tod“ sind Tabelle 4-21 zu entnehmen. **Erhebung:** Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin auf einer Seite im eCRF für non-elektive Hospitalisierungen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierung in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-36 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamthospitalisierung“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im eCRF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Studienende ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-35). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für Gesamthospitalisierung

In der Analyse zur „Gesamthospitalisierung“ zeigt sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-ILD kein signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 4-37).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamthospitalisierung aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	**18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)**	**Placebo (NIN-Hintergrund)**	**Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**HR [95%-KI]; p-Wert[a]**
Gesamthospitalisierung oder Tod			
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache			
FIBRONEER®-ILD	68/170 (40,0)	66/169 (39,1)	1,01 [0,71; 1,42]; 0,9669
Endpunktkomponenten			
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung			
FIBRONEER®-ILD	66/170 (38,8)	58/169 (34,3)	1,11 [0,77; 1,58]; 0,5790
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache			
siehe Tabelle 4-23			

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes).

Die Anzahl der qualifizierenden Ereignisse für die kombinierten Endpunkte ist im Anhang 4-G dargestellt.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

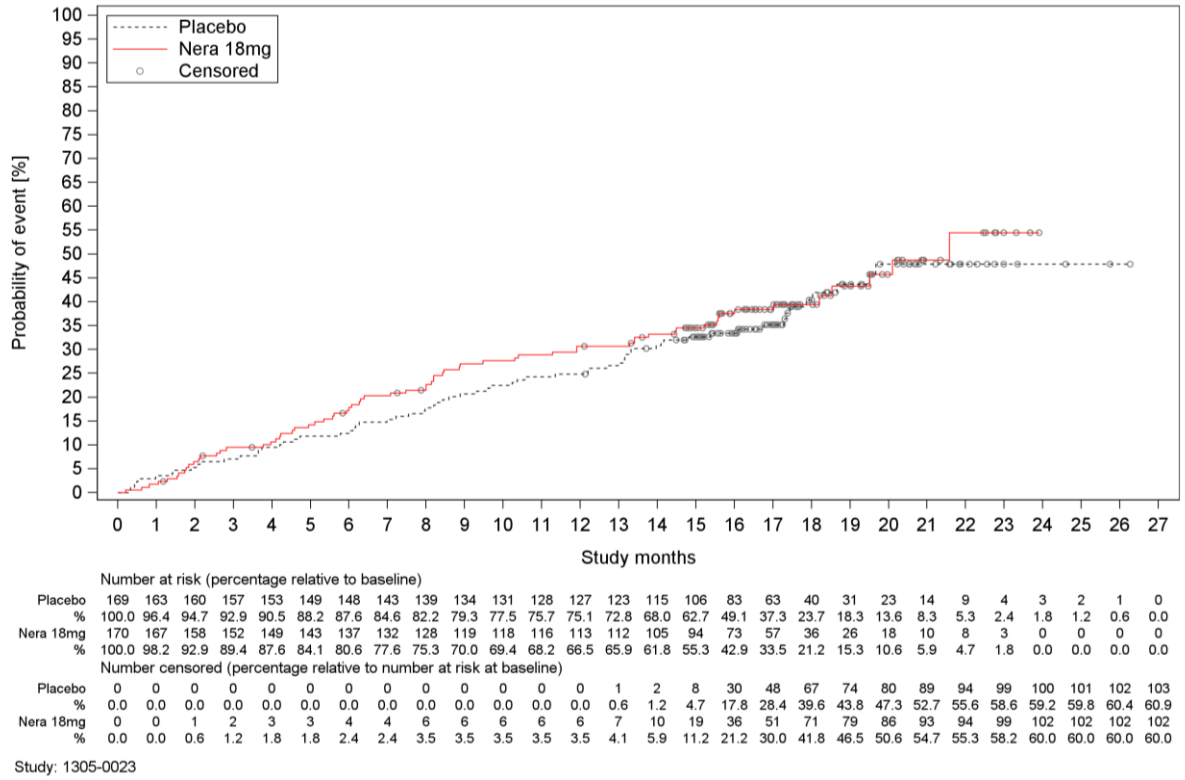


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Gesamthospitalisierung oder Tod aus FIBRONEER®-ILD

Die Kaplan-Meier-Plots zu den Einzelkomponenten kombinierter Endpunkte befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.2.5 Sauerstoffbedarf

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Sauerstoffbedarf

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	<u>Beginn einer Sauerstofftherapie</u> Operationalisierung: Die *Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie* wurde definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt der Initiierung einer Sauerstofftherapie in jeglicher Bedarfssituation, d. h. im Schlaf, bei körperlicher Aktivität oder in Ruhe. Details zur Analyse: Die Analysen basieren auf dem FAS. Ausgewertet wurden ausschließlich Messwerte von Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine supportive Sauerstoffversorgung benötigten. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (Beginn einer Sauerstofftherapie) jeweils zum frühesten der folgenden möglichen Zensierungsereignisse: Zeitpunkt der Lungentransplantation, Zeitpunkt des Todes oder Zeitpunkt der letzten Beantwortung des L-PF Fragebogens. <u>Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation</u> Operationalisierung: Die *Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie, zur Verschlechterung der Bedarfssituation oder zur Erhöhung der Sauerstoffzufuhr* wurde definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt, an dem eins der folgenden Ereignisse eintrat: - Beginn einer Sauerstofftherapie bei Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keinen supportiven Sauerstoff benötigten, - Verschlechterung der Sauerstoff-Bedarfssituation definiert als Wechsel in eine schlechtere Bedarfssituation in folgender Reihenfolge: (1) nur im Schlaf, (2) bei körperlicher Aktivität, (3) im Schlaf oder bei körperlicher Aktivität, (4) die ganze Zeit, bei Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn supportiven Sauerstoff benötigten, oder - Anstieg der Sauerstoffflussrate innerhalb der jeweiligen Bedarfssituation (im Schlaf, bei körperlicher Aktivität oder in Ruhe), bei Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn supportiven Sauerstoff benötigten. Details zur Analyse: Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (Verschlechterung der Bedarfssituation oder Erhöhung der Sauerstoffzufuhr) jeweils zum frühesten der folgenden möglichen

Studie	Operationalisierung
	Zensierungsereignisse: Zeitpunkt der Lungentransplantation, Zeitpunkt des Todes oder Zeitpunkt der letzten Beantwortung des L-PF Fragebogens. **Erhebung:** Die Erhebung des L-PF erfolgte zu Woche 1 (Ausgangswert), 12, 26, 36, 44, 52 und anschließend alle zwölf Wochen bis zum Behandlungsende. Der L-PF wurde von den Patientinnen und Patienten selbstständig ausgefüllt. Die Dokumentation im eCRF erfolgte zu jeder Visite und wurde durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin durchgeführt. Die Erfassung des Sauerstoffbedarfs erfolgte im Rahmen des L-PF Fragebogens. Im L-PF Fragebogen wird über maximal fünf Fragen der Sauerstoffverbrauch der Patientinnen und Patienten abgefragt. Die Patientin bzw. der Patient gibt an, ob sie bzw. er eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigt, wenn ja wann (beim Schlafen und/oder unter körperlicher Anstrengung oder immer) und wie hoch der entsprechende Sauerstoffverbrauch innerhalb der letzten 24 h war (eine detaillierte Beschreibung des gesamten L-PF Fragebogens kann Tabelle 4-42 entnommen werden).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sauerstoffbedarf in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-39 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „Sauerstoffbedarf“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im Patientenfragebogen L-PF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Studienende ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-38). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Die Rücklaufquote, d.h. der Anteil an Patientinnen und Patienten, die die Skala zum L-PF „Frage zum zusätzlichen Sauerstoff: Verwenden Sie manchmal zusätzlichen Sauerstoff“ ausfüllten, waren bis einschließlich Woche 64 auf hohem Niveau (bei Nerandomilast 75,6%, bei Placebo 81,4%) und vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotential durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Tabelle 4-40: Rücklaufquote für den Sauerstoffbedarf

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Sauerstoffbedarf[b]		
Ausgangswert	168/170 (98,8)	167/169 (98,8)
Woche 12	162/170 (95,3)	161/169 (95,3)
Woche 26	152/168 (90,5)	155/165 (93,9)
Woche 36	144/167 (86,2)	150/162 (92,6)
Woche 44	139/166 (83,7)	146/159 (91,8)
Woche 52	138/162 (85,2)	147/158 (93,0)
Woche 64	121/160 (75,6)	127/156 (81,4)
Woche 76	79/156 (50,6)	87/144 (60,4)
Woche 88	31/81 (38,3)	38/79 (48,1)
Woche 100	9/32 (28,1)	11/36 (30,6)
Woche 112	0/9 (0,0)	4/8 (50,0)
Woche 124	0/0 (0,0)	0/1 (0,0)

a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.
b: Die Berechnung der Rücklaufquoten basiert auf der Skala des L-PF Fragebogens „Frage zum zusätzlichen Sauerstoff: Verwenden Sie manchmal zusätzlichen Sauerstoff?“

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sauerstoffbedarf für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für Sauerstoffbedarf

In den Analysen zum „Sauerstoffbedarf" zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-ILD keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-41).

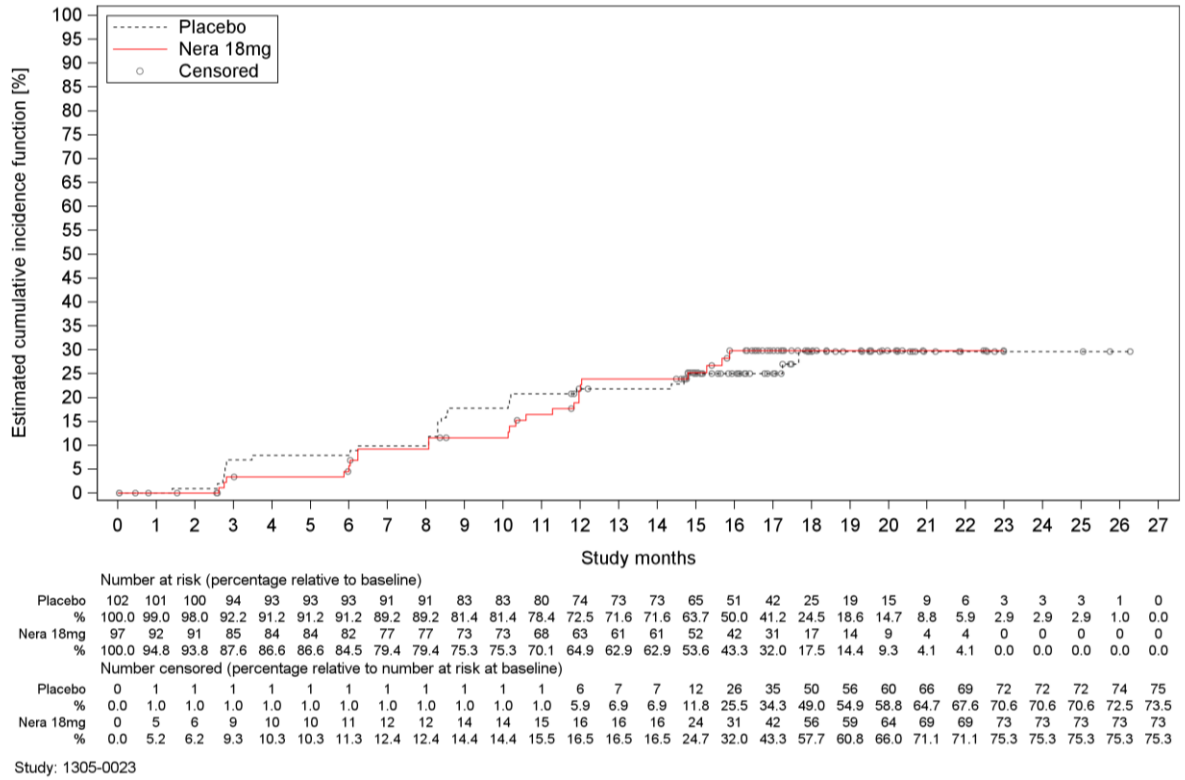
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Sauerstoffbedarf aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert[a]
Beginn einer Sauerstofftherapie			
Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie			
FIBRONEER®-ILD	24/97 (24,7)	27/102 (26,5)	1,04 [0,60; 1,80]; 0,8981
Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation			
Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie, zur Verschlechterung der Bedarfssituation oder zur Erhöhung der Sauerstoffzufuhr			
FIBRONEER®-ILD	76/170 (44,7)	76/169 (45,0)	0,99 [0,72; 1,37]; 0,9599

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes).

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Number at risk (percentage relative to baseline)

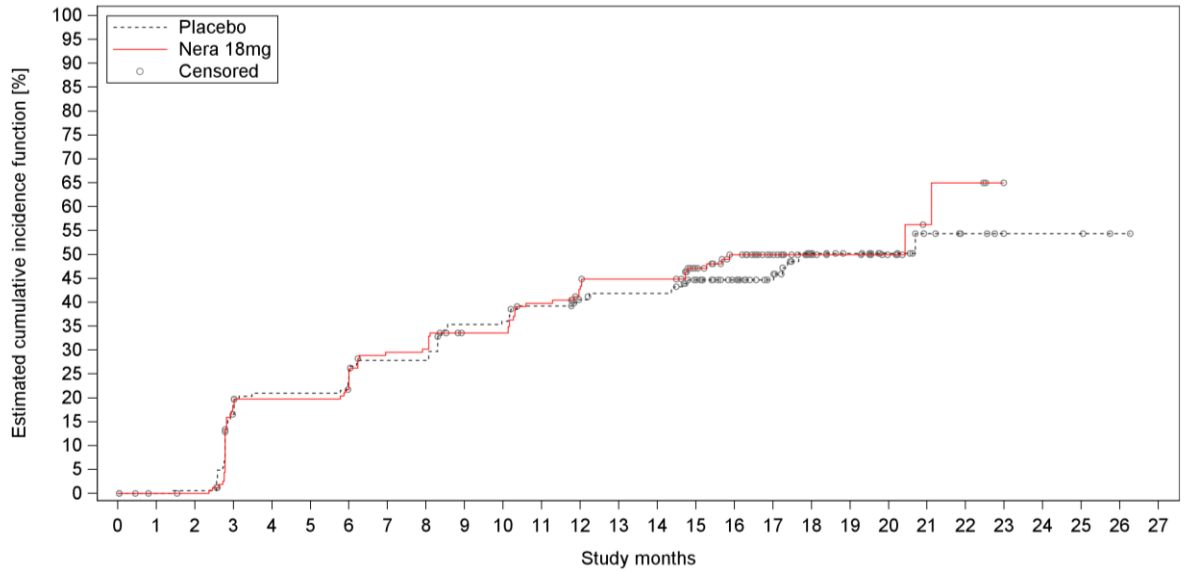
Placebo	102	101	100	94	93	93	93	91	91	83	83	80	74	73	73	65	51	42	25	19	15	9	6	3	3	3	1	0
%	100.0	99.0	98.0	92.2	91.2	91.2	91.2	89.2	89.2	81.4	81.4	78.4	72.5	71.6	71.6	63.7	50.0	41.2	24.5	18.6	14.7	8.8	5.9	2.9	2.9	2.9	1.0	0.0
Nera 18mg	97	92	91	85	84	84	82	77	77	73	73	68	63	61	61	52	42	31	17	14	9	4	4	0	0	0	0	0
%	100.0	94.8	93.8	87.6	86.6	86.6	84.5	79.4	79.4	75.3	75.3	70.1	64.9	62.9	62.9	53.6	43.3	32.0	17.5	14.4	9.3	4.1	4.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	7	7	12	26	35	50	56	60	66	69	72	72	72	74	75
%	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	5.9	6.9	6.9	11.8	25.5	34.3	49.0	54.9	58.8	64.7	67.6	70.6	70.6	70.6	72.5	73.5
Nera 18mg	0	5	6	9	10	10	11	12	12	14	14	15	16	16	16	24	31	42	56	59	64	69	69	73	73	73	73	73
%	0.0	5.2	6.2	9.3	10.3	10.3	11.3	12.4	12.4	14.4	14.4	15.5	16.5	16.5	16.5	24.7	32.0	43.3	57.7	60.8	66.0	71.1	71.1	75.3	75.3	75.3	75.3	75.3

Study: 1305-0023

Abbildung 15: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Beginn einer Sauerstofftherapie aus FIBRONEER®-ILD



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	169	163	162	134	126	126	122	115	115	102	101	95	87	84	84	72	57	47	28	21	16	9	6	3	3	3	1	0
%	100.0	96.4	95.9	79.3	74.6	74.6	72.2	68.0	68.0	60.4	59.8	56.2	51.5	49.7	49.7	42.6	33.7	27.8	16.6	12.4	9.5	5.3	3.6	1.8	1.8	1.8	0.6	0.0
Nera 18mg	170	161	160	127	124	124	120	106	105	96	96	86	79	75	75	63	48	36	19	16	11	5	4	0	0	0	0	0
%	100.0	94.7	94.1	74.7	72.9	72.9	70.6	62.4	61.8	56.5	56.5	50.6	46.5	44.1	44.1	37.1	28.2	21.2	11.2	9.4	6.5	2.9	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	6	6	8	9	9	9	9	9	10	10	11	17	18	18	26	41	51	66	73	78	84	87	90	90	90	92	93
%	0.0	3.6	3.6	4.7	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.9	5.9	6.5	10.1	10.7	10.7	15.4	24.3	30.2	39.1	43.2	46.2	49.7	51.5	53.3	53.3	53.3	54.4	55.0
Nera 18mg	0	9	10	14	15	15	16	18	18	22	22	23	26	27	27	36	48	60	77	80	85	90	90	94	94	94	94	94
%	0.0	5.3	5.9	8.2	8.8	8.8	9.4	10.6	10.6	12.9	12.9	13.5	15.3	15.9	15.9	21.2	28.2	35.3	45.3	47.1	50.0	52.9	52.9	55.3	55.3	55.3	55.3	55.3

Study: 1305-0023

Abbildung 16: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation aus FIBRONEER®-ILD

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.2.6 L-PF

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von L-PF

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	<u>Veränderung des L-PF</u> Operationalisierung: Die absolute *Veränderung des L-PF-Gesamtscores, des L-PF-Symptom-Gesamtscores, des L-PF-Dyspnoe-Scores, des L-PF-Husten-Scores* und *des L-PF-Fatigue-Scores* wurde definiert als die absolute Veränderung des jeweiligen L-PF-Scores vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche. Details zur Analyse: Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels eines MMRM (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es wurden nur Daten von Patientinnen und Patienten verwendet, für die neben einem Ausgangswert noch mindestens ein weiterer Wert zur Verfügung stand. Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, wurden ab dem Zeitpunkt der Lungentransplantation nicht mehr im Modell berücksichtigt. <u>Verschlechterung des L-PF</u> Operationalisierung: Die *Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores, des L-PF-Symptom-Gesamtscores, des L-PF-Dyspnoe-Scores, des L-PF-Husten-Scores* und *des L-PF-Fatigue-Scores um ≥15 Punkte* wurde definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt, an dem eine erstmalige Verschlechterung um ≥15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert aufgetreten war. Details zur Analyse: Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (Verschlechterung ≥15 Punkte im L-PF) jeweils zum frühesten der folgenden möglichen Zensierungsereignisse: Zeitpunkt der Lungentransplantation, Zeitpunkt des Todes oder Zeitpunkt der letzten Beantwortung des L-PF Fragebogens. **Erhebung:** Die Erhebung des L-PF erfolgte zu Woche 1 (Ausgangswert), 12, 26, 36, 44, 52 und anschließend alle zwölf Wochen bis zum Behandlungsende. Er wurde von den Patientinnen und Patienten selbstständig ausgefüllt. Der Fragebogen ist ein aus 44 Items bestehender Fragebogen, der sich in die zwei Module Symptome (23 Items und zusätzlich fünf Fragen zum Sauerstoffverbrauch) und Impact (21 Items) einteilen lässt. Das Symptom-Modul beinhaltet die drei Domänen Dyspnoe, Husten und Fatigue sowie einen Symptom-Gesamtscore. Zudem werden fünf zusätzliche Fragen zum Sauerstoffverbrauch erhoben. Dabei werden die Symptomlast und der Sauerstoffverbrauch innerhalb der letzten 24 h abgefragt. Der Symptom-Gesamtscore ist der Mittelwert aller drei Domänen-Scores (Dyspnoe, Husten und Fatigue). Der L-PF

Studie	Operationalisierung
	Gesamtscore ist der Mittelwert des Symptom-Gesamtscore und des Impact-Score zusammen. Die Werte reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte eine stärkere Beeinträchtigung bedeuten.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für L-PF in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-43 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „L-PF“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im Patientenfragebogen der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss auf Grundlage der Rücklaufquoten alle verfügbaren Daten bis zur 64. Woche ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.3). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In der MMRM-Auswertung wurden alle Studienteilnehmer des FAS eingeschlossen, für die neben dem Ausgangswert mindestens ein weiterer Wert vorlag.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3

sowie Tabelle 4-42). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Die Rücklaufquoten, d.h. der Anteil an Patientinnen und Patienten, die die verschiedenen Skalen des L-PF ausfüllten, waren bis einschließlich Woche 64 auf hohem Niveau (bei Nerandomilast 75,0%, bei Placebo 80,8%) und vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotential durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Tabelle 4-44: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen L-PF in FIBRONEER®-ILD

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
L-PF-Gesamtscore		
Ausgangswert	167/170 (98,2)	167/169 (98,8)
Woche 12	159/170 (93,5)	159/169 (94,1)
Woche 26	149/168 (88,7)	155/165 (93,9)
Woche 36	146/167 (87,4)	150/162 (92,6)
Woche 44	139/166 (83,7)	145/159 (91,2)
Woche 52	138/162 (85,2)	147/158 (93,0)
Woche 64	120/160 (75,0)	126/156 (80,8)
Woche 76	79/156 (50,6)	88/144 (61,1)
Woche 88	31/81 (38,3)	37/79 (46,8)
Woche 100	9/32 (28,1)	11/36 (30,6)
Woche 112	0/9 (0,0)	4/8 (50,0)
Woche 124	0/0 (n.b.)	0/1 (0,0)

a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.

Definitionsgemäß basiert der L-PF-Gesamtscore unter anderem auf dem L-PF-Symptom-Gesamtscore und dieser wiederum auf dem L-PF-Dyspnoe-Score, L-PF-Husten-Score und L-PF-Fatigue-Score. In die Berechnung der Rücklaufquote des L-PF-Gesamtscores fließen nur Fragebögen ein, in denen alle Teilscores berechnet werden konnten. Sie stellt somit eine untere Schranke für die Rücklaufquoten der anderen Scores dar, weshalb auf die Darstellung letzter verzichtet wird.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt L-PF für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für den Patientenfragebogen L-PF

In den Analysen zum Patientenfragebogen „L-PF“ zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-ILD keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung des L-PF aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)		Placebo (NIN-Hintergrund)		Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	Adjustierte mittlere Differenz[c] [95%-KI]; p-Wert Hedges' g[d] [95%-KI]
Veränderung des L-PF					
Veränderung des L-PF-Gesamtscores					
Woche 52					
FIBRONEER®-ILD	136/162 (84,0)	4,0 [1,4; 6,6]	145/162 (89,5)	5,4 [2,8; 8,0]	-1,4 [-5,1; 2,3]; 0,4520
Woche 64					
FIBRONEER®-ILD	118/162 (72,8)	6,1 [3,5; 8,8]	125/162 (77,2)	6,1 [3,5; 8,7]	0,0 [-3,7; 3,7]; 0,9975
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores					
Woche 52					
FIBRONEER®-ILD	138/164 (84,1)	5,1 [2,6; 7,7]	148/164 (90,2)	5,8 [3,3; 8,3]	-0,7 [-4,3; 3,0]; 0,7248
Woche 64					
FIBRONEER®-ILD	122/164 (74,4)	6,6 [4,0; 9,2]	128/164 (78,0)	6,8 [4,2; 9,3]	-0,2 [-3,8; 3,4]; 0,9141
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-ILD	138/164 (84,1)	5,0 [2,3; 7,7]	148/164 (90,2)	6,6 [3,9; 9,2]	-1,6 [-5,4; 2,2]; 0,4073

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)		Placebo (NIN-Hintergrund)		Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	Adjustierte mittlere Differenz[c] [95%-KI]; p-Wert Hedges' g[d] [95%-KI]
Woche 64					
FIBRONEER®-ILD	122/164 (74,4)	7,0 [4,3; 9,8]	128/164 (78,0)	7,4 [4,7; 10,1]	-0,3 [-4,2; 3,5]; 0,8613
Veränderung des L-PF-Husten-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-ILD	138/164 (84,1)	3,6 [-0,1; 7,4]	148/164 (90,2)	4,9 [1,2; 8,6]	-1,3 [-6,6; 4,0]; 0,6352
Woche 64					
FIBRONEER®-ILD	122/164 (74,4)	5,0 [1,1; 8,9]	128/164 (78,0)	5,4 [1,6; 9,2]	-0,4 [-5,8; 5,0]; 0,8858
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-ILD	138/164 (84,1)	7,1 [4,4; 9,8]	148/164 (90,2)	5,5 [2,8; 8,1]	1,6 [-2,2; 5,4]; 0,4005
Woche 64					
FIBRONEER®-ILD	122/164 (74,4)	7,9 [5,2; 10,6]	128/164 (78,0)	7,0 [4,4; 9,7]	0,8 [-2,9; 4,6]; 0,6571

a: Anzahl und Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Die Prozentwerte beziehen sich auf die zum Ausgangswert berücksichtigten Patientinnen und Patienten.
b: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.
c: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung×Visite, HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster)×Visite, kontinuierlichem Ausgangswert×Visite und unstrukturierter Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen. Das Modell enthält Daten bis Woche 64.
d: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g wird ergänzend dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt.

Werte <0 zeigen Verbesserung des L-PF-Scores zugunsten der Intervention an.

Die Ausgangswerte und Ergebnisse der weiteren Verlaufsbeobachtungen werden im Anhang 4-G dargestellt.

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

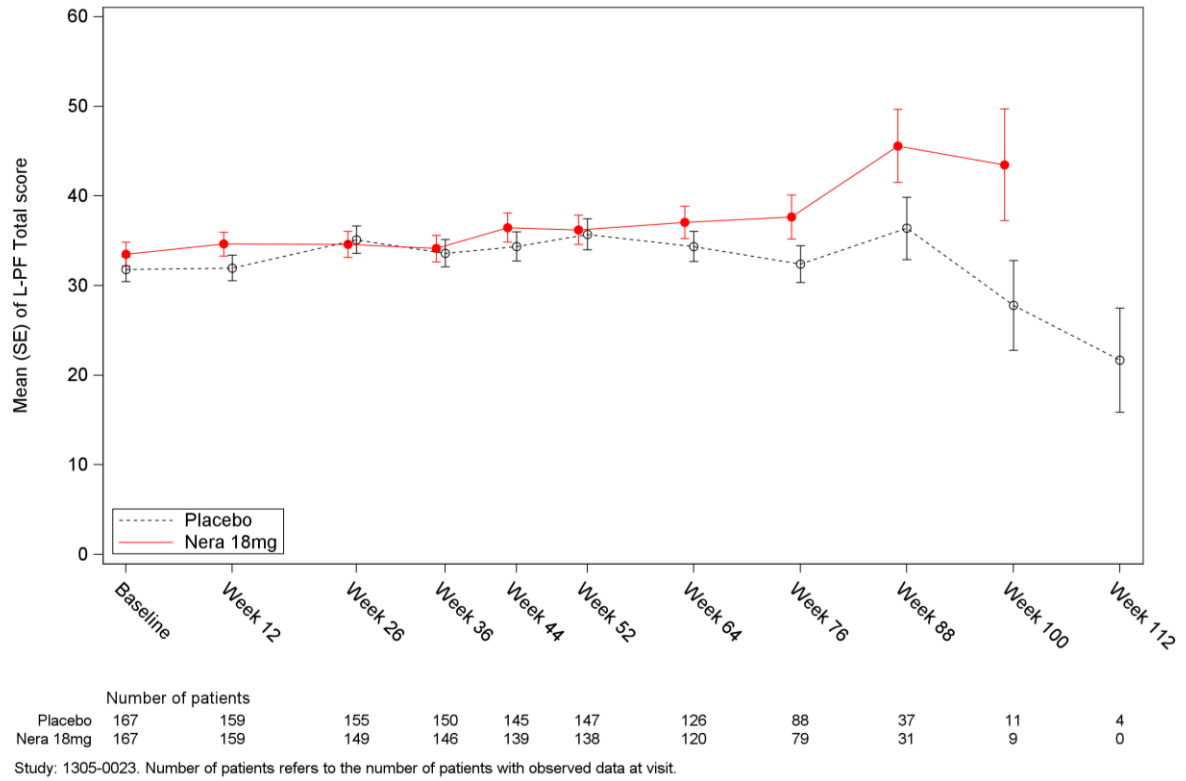


Abbildung 17: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Gesamtscores aus FIBRONEER®-ILD

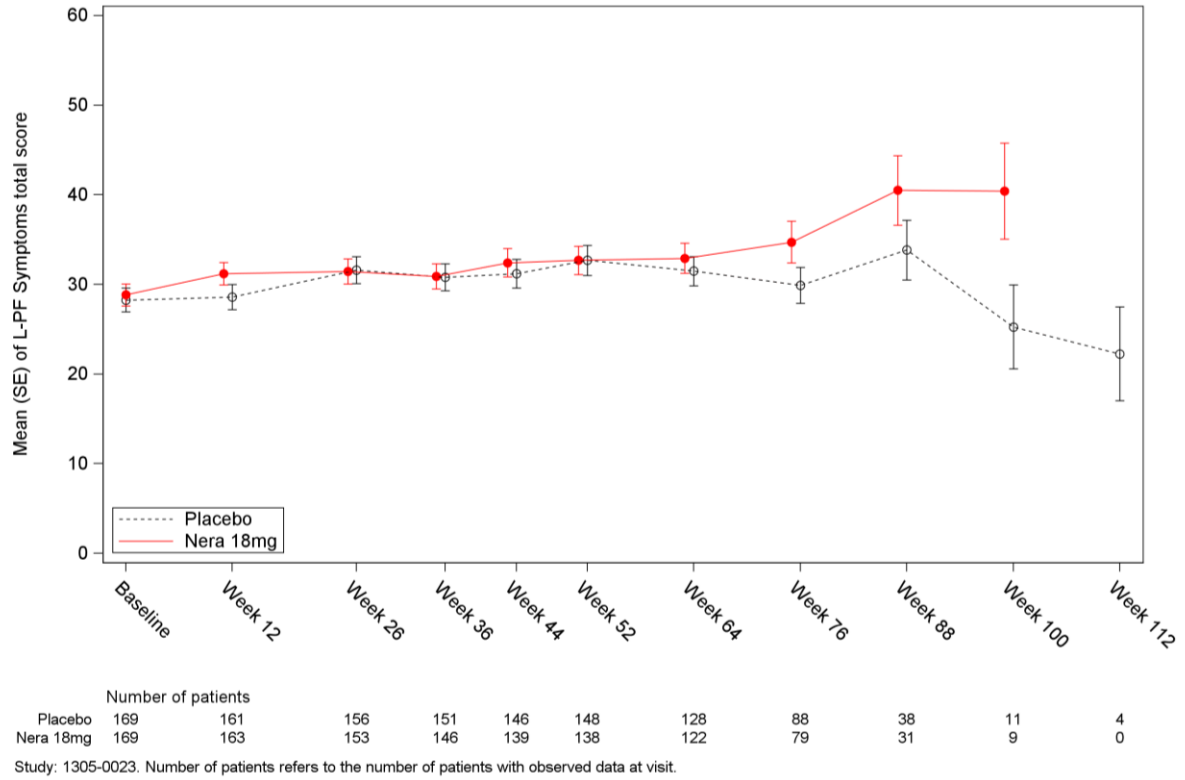


Abbildung 18: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores aus FIBRONEER®-ILD

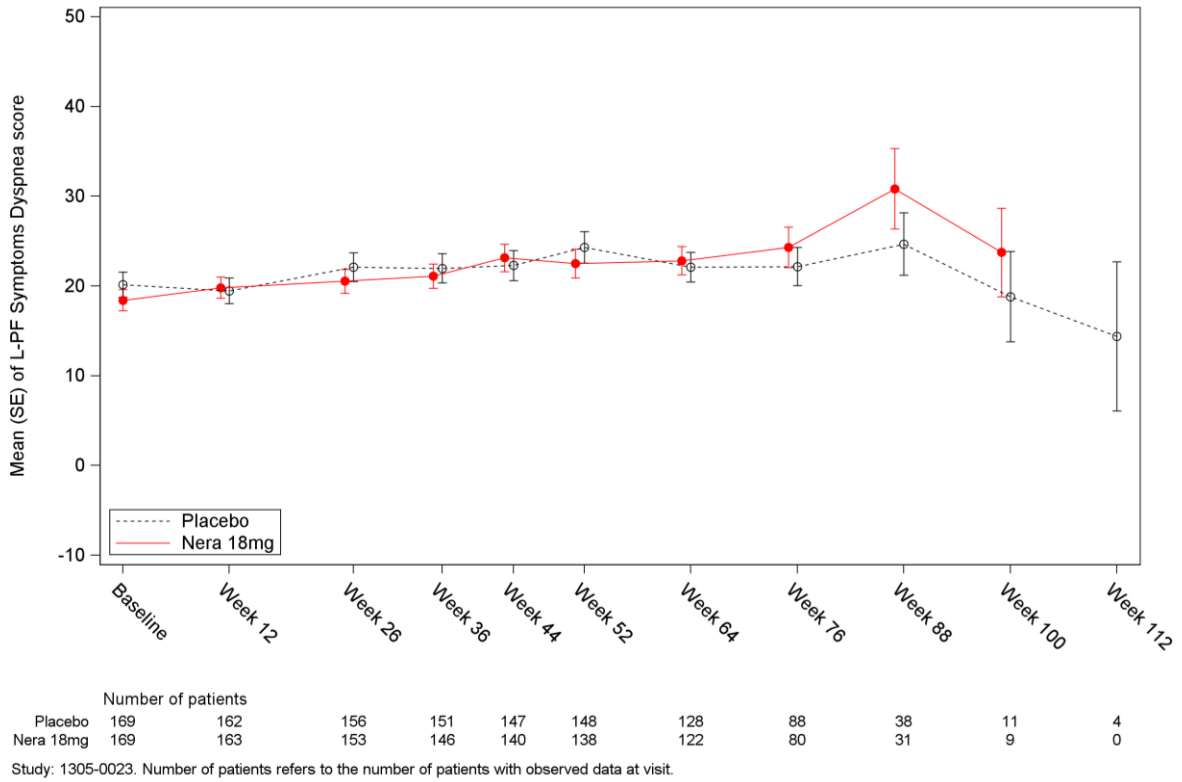


Abbildung 19: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-ILD

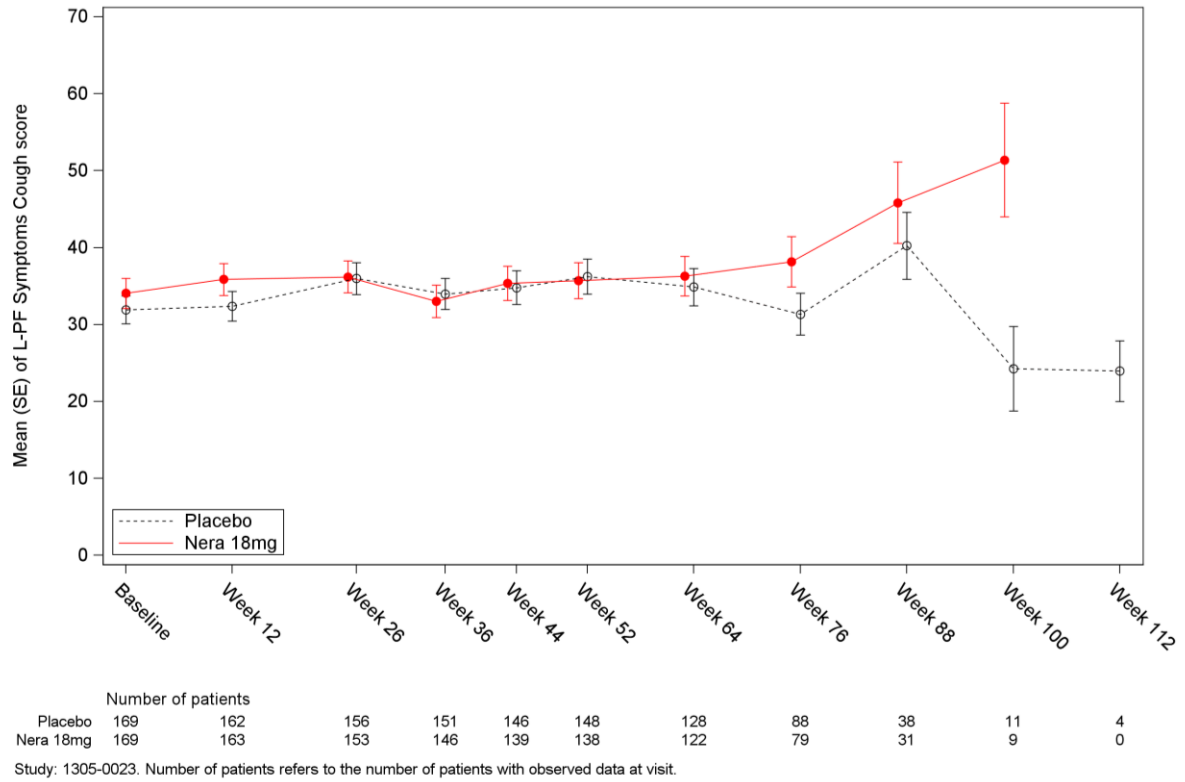


Abbildung 20: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Husten-Scores aus FIBRONEER®-ILD

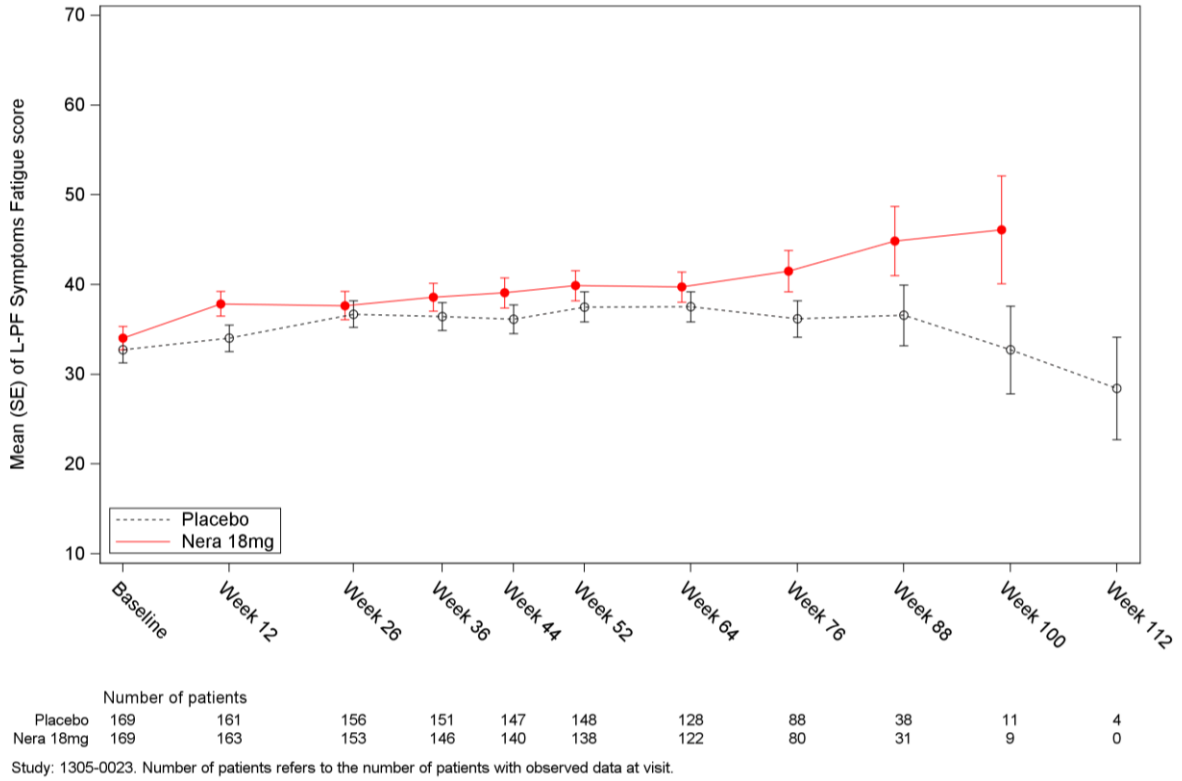


Abbildung 21: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores aus FIBRONEER®-ILD

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Verschlechterung des L-PF aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert[a]
Verschlechterung des L-PF			
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores um ≥15 Punkte			
FIBRONEER®-ILD	65/170 (38,2)	72/169 (42,6)	0,94 [0,67; 1,32]; 0,7393
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um ≥15 Punkte			
FIBRONEER®-ILD	74/170 (43,5)	81/169 (47,9)	1,02 [0,75; 1,41]; 0,8807
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um ≥15 Punkte			
FIBRONEER®-ILD	67/170 (39,4)	70/169 (41,4)	1,04 [0,74; 1,45]; 0,8273
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um ≥15 Punkte			
FIBRONEER®-ILD	88/170 (51,8)	95/169 (56,2)	1,01 [0,75; 1,35]; 0,9588

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert[a]
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores um ≥15 Punkte			
FIBRONEER®-ILD	99/170 (58,2)	96/169 (56,8)	1,17 [0,88; 1,55]; 0,2853

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes). Außerdem wurde das Modell mit dem jeweiligen kontinuierlichen L-PF-Score zum Ausgangswert adjustiert.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

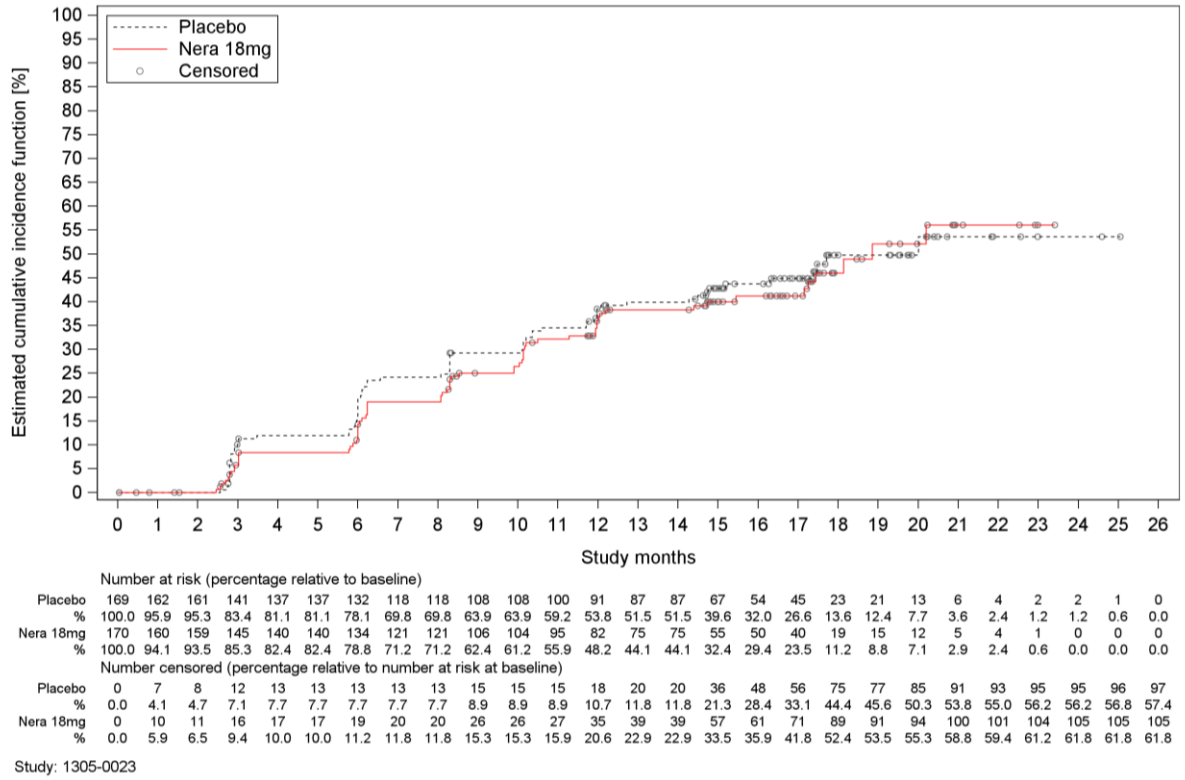
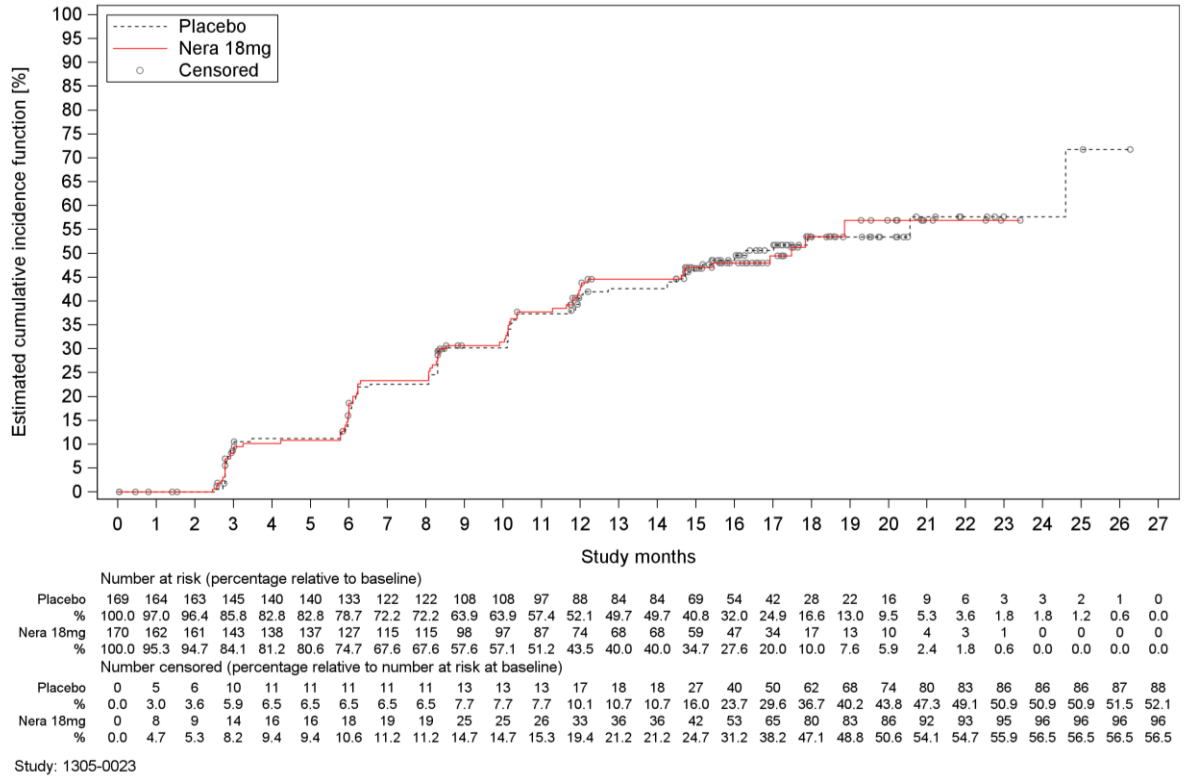


Abbildung 22: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores aus FIBRONEER®-ILD



Number at risk (percentage relative to baseline)

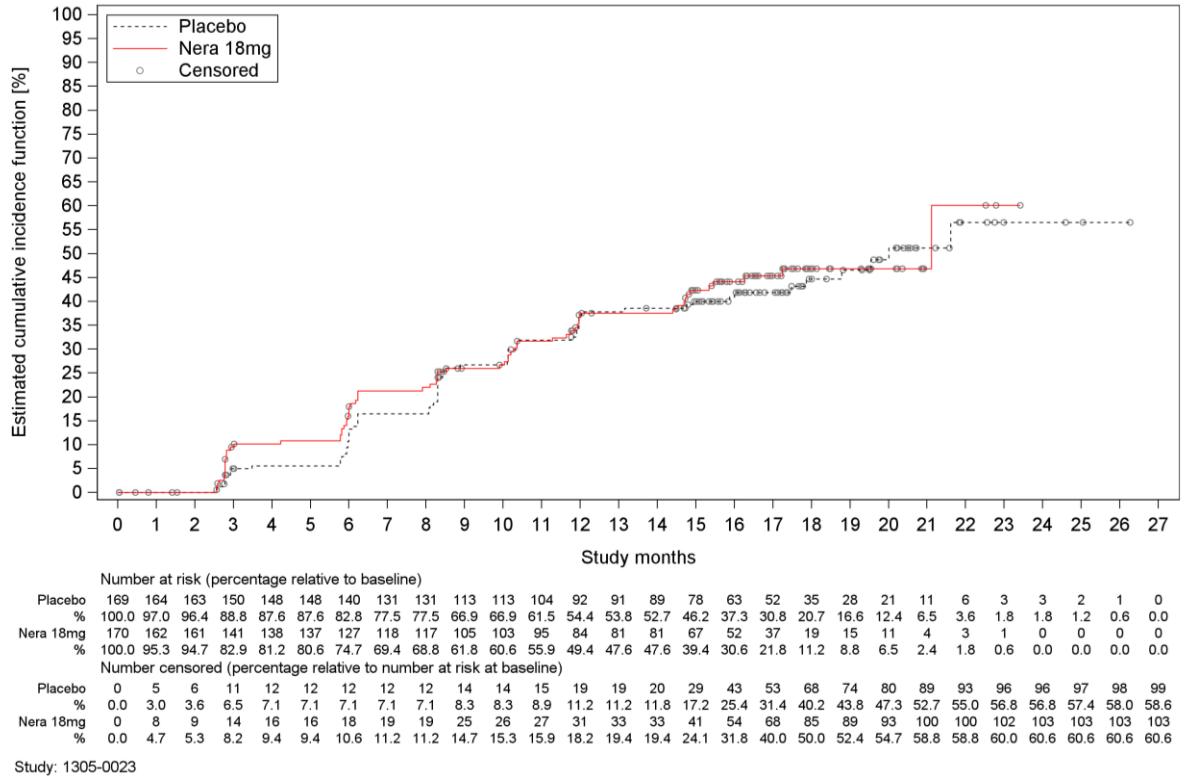
Placebo	169	164	163	145	140	140	133	122	122	108	108	97	88	84	84	69	54	42	28	22	16	9	6	3	3	2	1	0
%	100.0	97.0	96.4	85.8	82.8	82.8	78.7	72.2	72.2	63.9	63.9	57.4	52.1	49.7	49.7	40.8	32.0	24.9	16.6	13.0	9.5	5.3	3.6	1.8	1.8	1.2	0.6	0.0
Nera 18mg	170	162	161	143	138	137	127	115	115	98	97	87	74	68	68	59	47	34	17	13	10	4	3	1	0	0	0	0
%	100.0	95.3	94.7	84.1	81.2	80.6	74.7	67.6	67.6	57.6	57.1	51.2	43.5	40.0	40.0	34.7	27.6	20.0	10.0	7.6	5.9	2.4	1.8	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	5	6	10	11	11	11	11	11	13	13	13	17	18	18	27	40	50	62	68	74	80	83	86	86	86	87	88
%	0.0	3.0	3.6	5.9	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	7.7	7.7	7.7	10.1	10.7	10.7	16.0	23.7	29.6	36.7	40.2	43.8	47.3	49.1	50.9	50.9	50.9	51.5	52.1
Nera 18mg	0	8	9	14	16	16	18	19	19	25	25	26	33	36	36	42	53	65	80	83	86	92	93	95	96	96	96	96
%	0.0	4.7	5.3	8.2	9.4	9.4	10.6	11.2	11.2	14.7	14.7	15.3	19.4	21.2	21.2	24.7	31.2	38.2	47.1	48.8	50.6	54.1	54.7	55.9	56.5	56.5	56.5	56.5

Study: 1305-0023

Abbildung 23: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores aus FIBRONEER®-ILD



Number at risk (percentage relative to baseline)

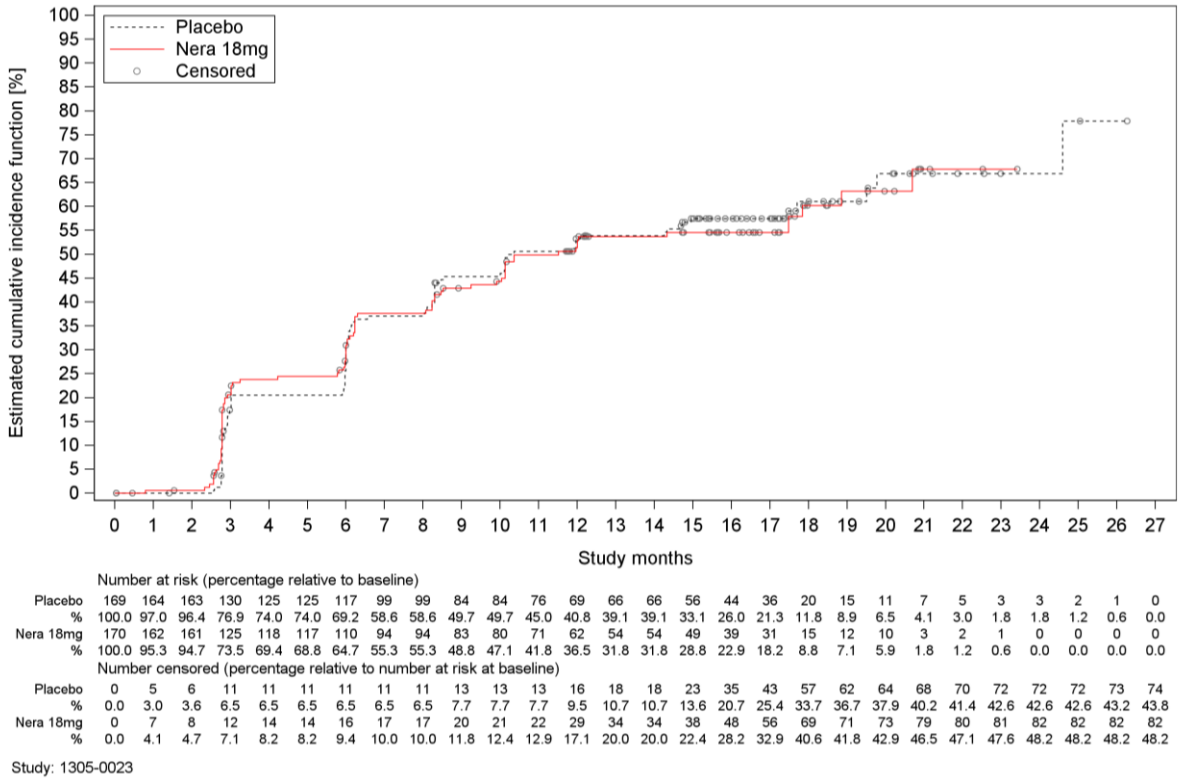
Placebo	169	164	163	150	148	148	140	131	131	113	113	104	92	91	89	78	63	52	35	28	21	11	6	3	3	2	1	0
%	100.0	97.0	96.4	88.8	87.6	87.6	82.8	77.5	77.5	66.9	66.9	61.5	54.4	53.8	52.7	46.2	37.3	30.8	20.7	16.6	12.4	6.5	3.6	1.8	1.8	1.2	0.6	0.0
Nera 18mg	170	162	161	141	138	137	127	118	117	105	103	95	84	81	81	67	52	37	19	15	11	4	3	1	0	0	0	0
%	100.0	95.3	94.7	82.9	81.2	80.6	74.7	69.4	68.8	61.8	60.6	55.9	49.4	47.6	47.6	39.4	30.6	21.8	11.2	8.8	6.5	2.4	1.8	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	5	6	11	12	12	12	12	12	14	14	15	19	19	20	29	43	53	68	74	80	89	93	96	96	97	98	99
%	0.0	3.0	3.6	6.5	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1	8.3	8.3	8.9	11.2	11.2	11.8	17.2	25.4	31.4	40.2	43.8	47.3	52.7	55.0	56.8	56.8	57.4	58.0	58.6
Nera 18mg	0	8	9	14	16	16	18	19	19	25	26	27	31	33	33	41	54	68	85	89	93	100	100	102	103	103	103	103
%	0.0	4.7	5.3	8.2	9.4	9.4	10.6	11.2	11.2	14.7	15.3	15.9	18.2	19.4	19.4	24.1	31.8	40.0	50.0	52.4	54.7	58.8	58.8	60.0	60.6	60.6	60.6	60.6

Study: 1305-0023

Abbildung 24: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-ILD



Number at risk (percentage relative to baseline)

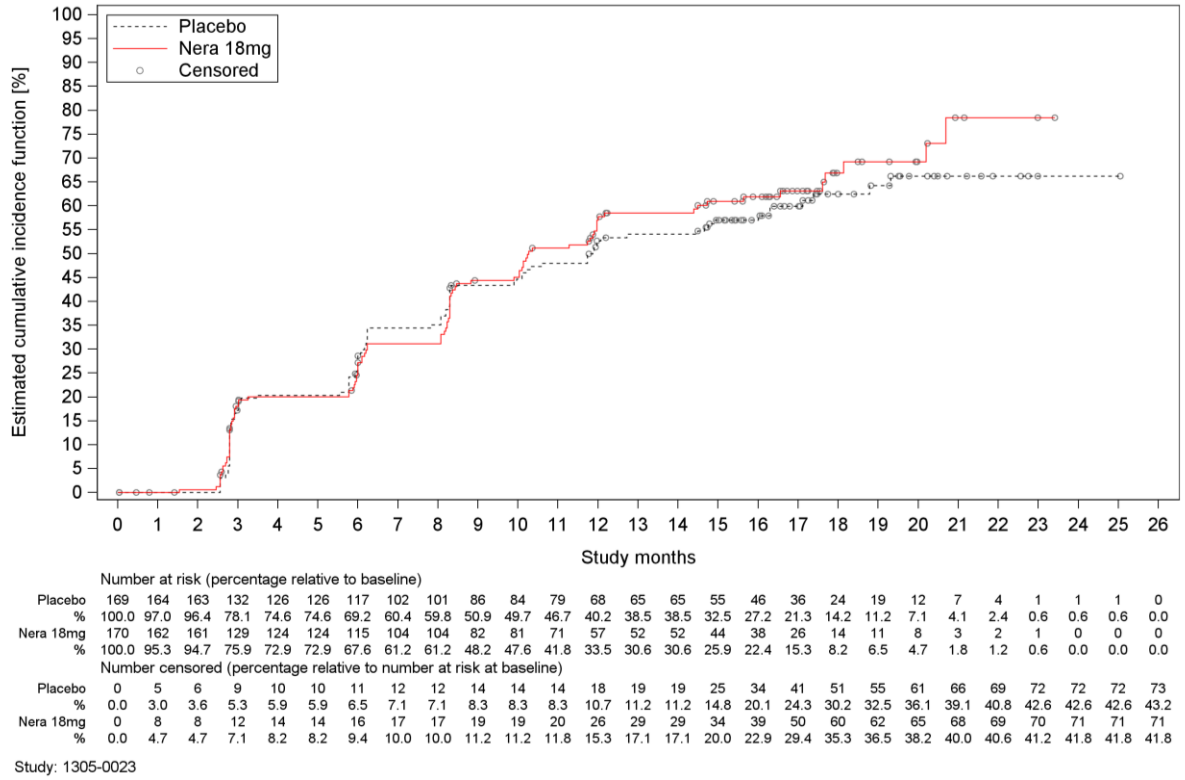
Placebo	169	164	163	130	125	125	117	99	99	84	84	76	69	66	66	56	44	36	20	15	11	7	5	3	3	2	1	0
%	100.0	97.0	96.4	76.9	74.0	74.0	69.2	58.6	58.6	49.7	49.7	45.0	40.8	39.1	39.1	33.1	26.0	21.3	11.8	8.9	6.5	4.1	3.0	1.8	1.8	1.2	0.6	0.0
Nera 18mg	170	162	161	125	118	117	110	94	94	83	80	71	62	54	54	49	39	31	15	12	10	3	2	1	0	0	0	0
%	100.0	95.3	94.7	73.5	69.4	68.8	64.7	55.3	55.3	48.8	47.1	41.8	36.5	31.8	31.8	28.8	22.9	18.2	8.8	7.1	5.9	1.8	1.2	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	5	6	11	11	11	11	11	11	13	13	13	16	18	18	23	35	43	57	62	64	68	70	72	72	72	73	74
%	0.0	3.0	3.6	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	7.7	7.7	7.7	9.5	10.7	10.7	13.6	20.7	25.4	33.7	36.7	37.9	40.2	41.4	42.6	42.6	42.6	43.2	43.8
Nera 18mg	0	7	8	12	14	14	16	17	17	20	21	22	29	34	34	38	48	56	69	71	73	79	80	81	82	82	82	82
%	0.0	4.1	4.7	7.1	8.2	8.2	9.4	10.0	10.0	11.8	12.4	12.9	17.1	20.0	20.0	22.4	28.2	32.9	40.6	41.8	42.9	46.5	47.1	47.6	48.2	48.2	48.2	48.2

Study: 1305-0023

Abbildung 25: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores aus FIBRONEER®-ILD



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	169	164	163	132	126	126	117	102	101	86	84	79	68	65	65	55	46	36	24	19	12	7	4	1	1	1	0
%	100.0	97.0	96.4	78.1	74.6	74.6	69.2	60.4	59.8	50.9	49.7	46.7	40.2	38.5	38.5	32.5	27.2	21.3	14.2	11.2	7.1	4.1	2.4	0.6	0.6	0.6	0.0
Nera 18mg	170	162	161	129	124	124	115	104	104	82	81	71	57	52	52	44	38	26	14	11	8	3	2	1	0	0	0
%	100.0	95.3	94.7	75.9	72.9	72.9	67.6	61.2	61.2	48.2	47.6	41.8	33.5	30.6	30.6	25.9	22.4	15.3	8.2	6.5	4.7	1.8	1.2	0.6	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	5	6	9	10	10	11	12	12	14	14	14	18	19	19	25	34	41	51	55	61	66	69	72	72	72	73
%	0.0	3.0	3.6	5.3	5.9	5.9	6.5	7.1	7.1	8.3	8.3	8.3	10.7	11.2	11.2	14.8	20.1	24.3	30.2	32.5	36.1	39.1	40.8	42.6	42.6	42.6	43.2
Nera 18mg	0	8	8	12	14	14	16	17	17	19	19	20	26	29	29	34	39	50	60	62	65	68	69	70	71	71	71
%	0.0	4.7	4.7	7.1	8.2	8.2	9.4	10.0	10.0	11.2	11.2	11.8	15.3	17.1	17.1	20.0	22.9	29.4	35.3	36.5	38.2	40.0	40.6	41.2	41.8	41.8	41.8

Study: 1305-0023

Abbildung 26: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores aus FIBRONEER®-ILD

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.2.7 PGI-S

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von PGI-S

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	Veränderung des PGI-S Operationalisierung: Die absolute *Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Scores* und *des PGI-S Husten-Scores* wurde definiert als die absolute Veränderung des jeweiligen PGI-S Scores vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche. Details zur Analyse: Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels eines MMRM (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es wurden nur Daten von Patientinnen und Patienten verwendet, für die neben einem Ausgangswert noch mindestens ein weiterer Wert zur Verfügung stand. Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, wurden ab dem Zeitpunkt der Lungentransplantation nicht mehr im Modell berücksichtigt. Die Auswertung für den PGI-S Fatigue-Score erfolgt ausschließlich deskriptiv und ist in Anhang 4-G zu finden. Verschlechterung des PGI-S Operationalisierung: Die *Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Scores* und *des PGI-S Husten-Scores um ≥1 Punkt* wurde definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt, an dem eine erstmalige Verschlechterung um ≥1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert aufgetreten war. Details zur Analyse: Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (Verschlechterung ≥1 Punkt im PGI-S) jeweils zum frühesten der folgenden möglichen Zensierungsereignisse: Zeitpunkt der Lungentransplantation, Zeitpunkt des Todes oder Zeitpunkt der letzten Beantwortung des PGI-S Fragebogens. **Erhebung:** Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Woche 1 (Ausgangswert), 12, 26, 36, 44, 52 und anschließend alle zwölf Wochen bis zum Behandlungsende. Er wurde von den Patientinnen und Patienten selbstständig ausgefüllt. Der PGI-S fragt die Schwere von Husten, Dyspnoe und Fatigue ab, wie sie die Patientinnen und Patienten während der letzten sieben Tage (Husten, Dyspnoe), bzw. 24 Stunden (Fatigue) wahrgenommen haben. Der PGI-S Dyspnoe-Score und der PGI-S Husten-Score dient zur Einschätzung des Schweregrads der Dyspnoe bzw. des Hustens und schätzt zusätzlich ein, wie sehr die Patientinnen und Patienten dadurch in ihren Alltagsfunktionen innerhalb der letzten

Studie	Operationalisierung
	sieben Tage eingeschränkt wurden. Die Einteilung erfolgt dabei in „nicht vorhanden“, „sehr mild“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“. Der PGI-S Fatigue-Score beurteilt den Schweregrad der Fatigue. Dafür wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, den Schweregrad auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von „keine Symptome“ bis „sehr schwer“ zu bewerten, einschließlich einer Rückblende auf die „letzten 24 Stunden“.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-48 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „PGI-S“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im Patientenfragebogen der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss auf Grundlage der Rücklaufquoten alle verfügbaren Daten bis zur 64. Woche ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.3). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In der MMRM-Auswertung wurden alle Studienteilnehmer des FAS eingeschlossen, für die neben dem Ausgangswert mindestens ein weiterer Wert vorlag.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-47). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Die Rücklaufquoten, d.h. der Anteil an Patientinnen und Patienten, die die verschiedenen Skalen des PGI-S ausfüllten, waren bis einschließlich Woche 64 auf hohem Niveau (PGI-S-Dyspnoe-Score: Nerandomilast 75,0%, bei Placebo 83,3%; PGI-S-Husten-Score: Nerandomilast 74,4%, bei Placebo 83,3%) und vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotential durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden. Die Auswertung der PGI-S Fatigue erfolgt ausschließlich deskriptiv, da aufgrund der geringen Rücklaufquote zu Baseline (siehe Tabelle 4-51) ein Behandlungsvergleich der Veränderung zum Ausgangswert nicht sinnvoll ist.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene dennoch als niedrig eingestuft wird.

Tabelle 4-49: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen PGI-S-Dyspnoe-Score in FIBRONEER®-ILD

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
PGI-S-Dyspnoe-Score		
Ausgangswert	168/170 (98,8)	167/169 (98,8)
Woche 12	159/170 (93,5)	160/169 (94,7)
Woche 26	150/168 (89,3)	153/165 (92,7)
Woche 36	147/167 (88,0)	150/162 (92,6)
Woche 44	139/166 (83,7)	147/159 (92,5)
Woche 52	138/162 (85,2)	148/158 (93,7)
Woche 64	120/160 (75,0)	130/156 (83,3)
Woche 76	79/156 (50,6)	89/144 (61,8)
Woche 88	30/81 (37,0)	38/79 (48,1)
Woche 100	9/32 (28,1)	11/36 (30,6)
Woche 112	0/9 (0,0)	4/8 (50,0)
Woche 124	0/0 (n.b.)	0/1 (0,0)

a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-50: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen PGI-S-Husten-Score in FIBRONEER®-ILD

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
PGI-S-Husten-Score		
Ausgangswert	168/170 (98,8)	165/169 (97,6)
Woche 12	160/170 (94,1)	160/169 (94,7)
Woche 26	150/168 (89,3)	155/165 (93,9)
Woche 36	147/167 (88,0)	150/162 (92,6)
Woche 44	139/166 (83,7)	147/159 (92,5)
Woche 52	138/162 (85,2)	147/158 (93,0)
Woche 64	119/160 (74,4)	130/156 (83,3)
Woche 76	80/156 (51,3)	89/144 (61,8)
Woche 88	30/81 (37,0)	38/79 (48,1)
Woche 100	9/32 (28,1)	11/36 (30,6)
Woche 112	0/9 (0,0)	4/8 (50,0)
Woche 124	0/0 (n.b.)	0/1 (0,0)

a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-51: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen PGI-S-Fatigue-Score in FIBRONEER®-ILD

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
PGI-S-Fatigue-Score		
Ausgangswert	78/170 (45,9)	75/169 (44,4)
Woche 12	105/170 (61,8)	116/169 (68,6)
Woche 26	134/168 (79,8)	141/165 (85,5)
Woche 36	137/167 (82,0)	144/162 (88,9)
Woche 44	135/166 (81,3)	145/159 (91,2)
Woche 52	136/162 (84,0)	148/158 (93,7)
Woche 64	118/160 (73,8)	129/156 (82,7)
Woche 76	78/156 (50,0)	87/144 (60,4)
Woche 88	30/81 (37,0)	38/79 (48,1)

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Woche 100	9/32 (28,1)	11/36 (30,6)
Woche 112	0/9 (0,0)	4/8 (50,0)
Woche 124	0/0 (n.b.)	0/1 (0,0)
a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGI-S für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für den Patientenfragebogen PGI-S

In den Analysen des Patientenfragebogens „PGI-S“ zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-ILD keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung des PGI-S aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)		Placebo (NIN-Hintergrund)		Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	Adjustierte mittlere Differenz[c] [95%-KI]; p-Wert Hedges' g[d] [95%-KI]
Veränderung des PGI-S					
Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-ILD	136/163 (83,4)	0,0 [-0,2; 0,2]	146/162 (90,1)	0,1 [-0,1; 0,2]	-0,1 [-0,3; 0,2]; 0,6464
Woche 64					
FIBRONEER®-ILD	118/163 (72,4)	0,1 [-0,0; 0,3]	127/162 (78,4)	0,1 [-0,1; 0,3]	0,0 [-0,2; 0,2]; 0,9189

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)		Placebo (NIN-Hintergrund)		Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	Adjustierte mittlere Differenz[c] [95%-KI]; p-Wert Hedges' g[d] [95%-KI]
Veränderung des PGI-S Husten-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-ILD	136/163 (83,4)	0,2 [0,0; 0,4]	143/160 (89,4)	-0,0 [-0,2; 0,1]	0,2 [-0,0; 0,5]; 0,0773
Woche 64					
FIBRONEER®-ILD	117/163 (71,8)	0,2 [-0,0; 0,4]	125/160 (78,1)	0,1 [-0,1; 0,3]	0,1 [-0,2; 0,4]; 0,5325

a: Anzahl und Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Die Prozentwerte beziehen sich auf die zum Ausgangswert berücksichtigten Patientinnen und Patienten.
b: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.
c: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung×Visite, HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster)×Visite, kontinuierlichem Ausgangswert×Visite und unstrukturierter Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen. Das Modell enthält Daten bis Woche 64.
d: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g wird ergänzend dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt.

Werte <0 zeigen Verbesserung des PGI-S-Scores zugunsten der Intervention an.

Die Ausgangswerte und Ergebnisse der weiteren Verlaufsbeobachtungen werden im Anhang 4-G dargestellt.

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

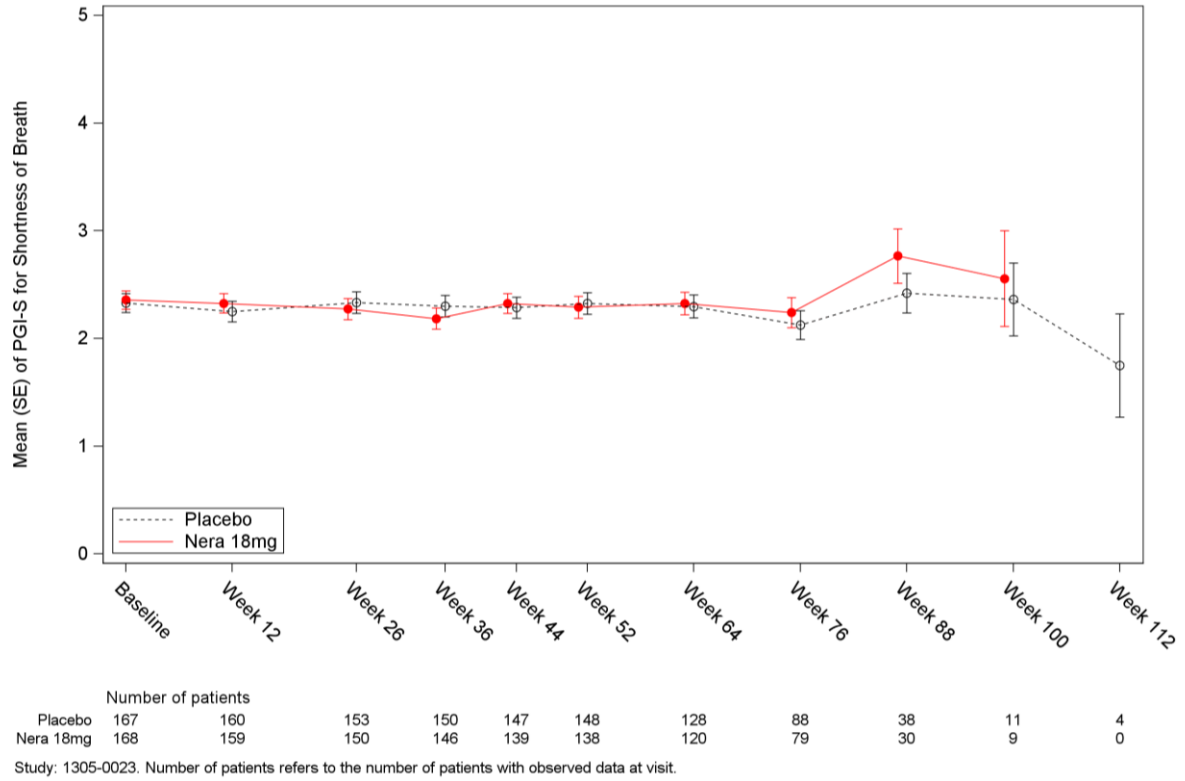


Abbildung 27: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-ILD

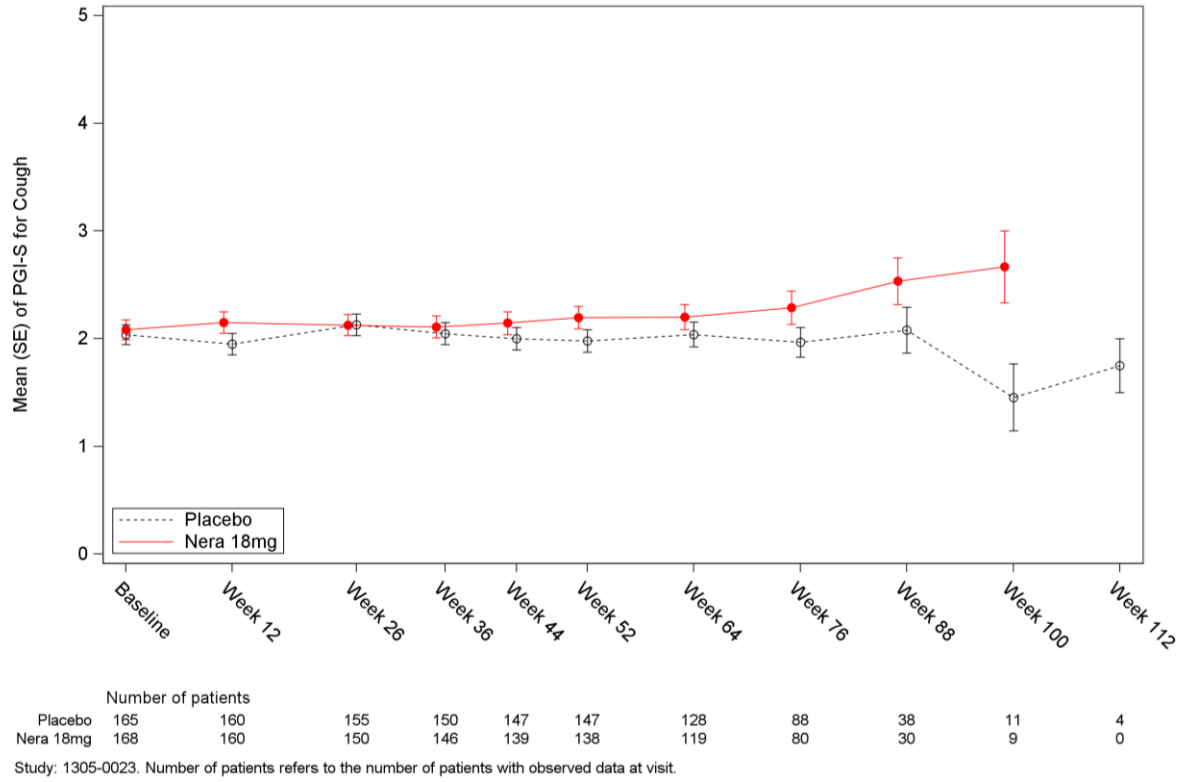


Abbildung 28: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des PGI-S Husten-Scores aus FIBRONEER®-ILD

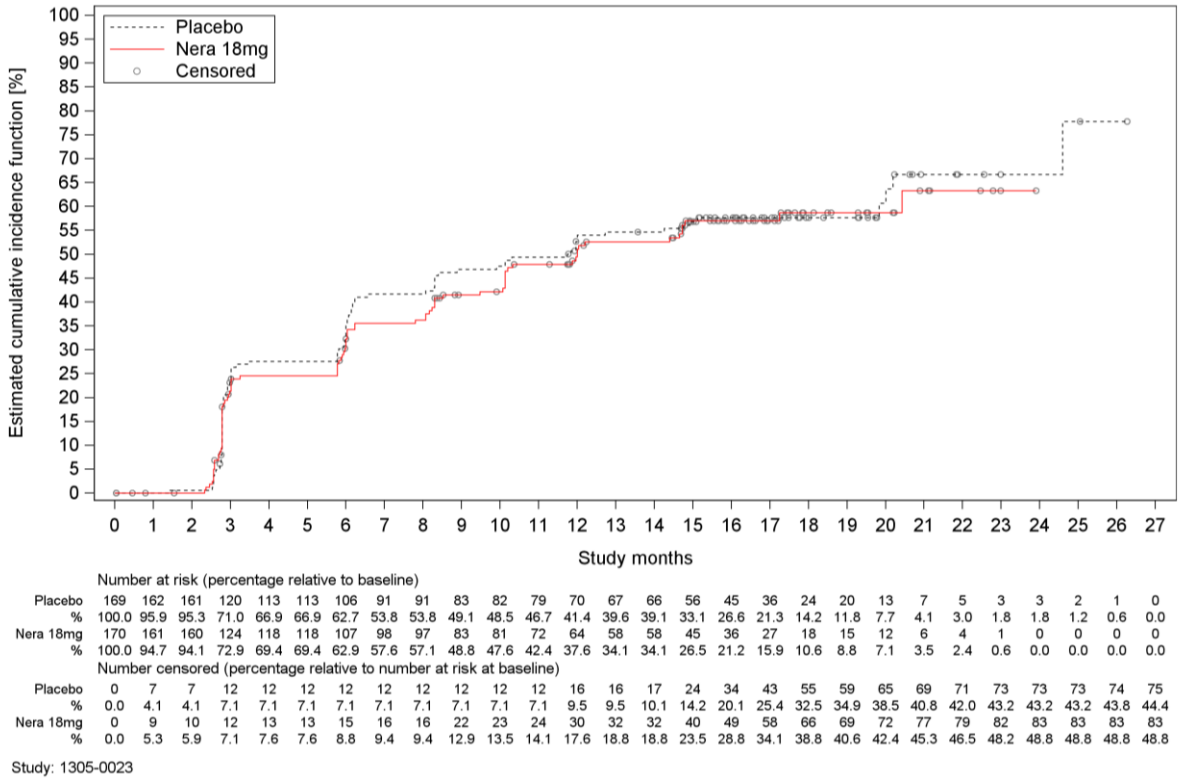
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verschlechterung des PGI-S aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert[a]
Verschlechterung des PGI-S			
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Scores ≥1 Punkt			
FIBRONEER®-ILD	87/170 (51,2)	94/169 (55,6)	0,94 [0,69; 1,26]; 0,6580
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores ≥1 Punkt			
FIBRONEER®-ILD	101/170 (59,4)	99/169 (58,6)	1,11 [0,83; 1,47]; 0,4857

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes). Außerdem wurde das Modell mit dem jeweiligen kontinuierlichen PGI-S-Score zum Ausgangswert adjustiert.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	169	162	161	120	113	113	106	91	91	83	82	79	70	67	66	56	45	36	24	20	13	7	5	3	3	2	1	0
%	100.0	95.9	95.3	71.0	66.9	66.9	62.7	53.8	53.8	49.1	48.5	46.7	41.4	39.6	39.1	33.1	26.6	21.3	14.2	11.8	7.7	4.1	3.0	1.8	1.8	1.2	0.6	0.0
Nera 18mg	170	161	160	124	118	118	107	98	97	83	81	72	64	58	58	45	36	27	18	15	12	6	4	1	0	0	0	0
%	100.0	94.7	94.1	72.9	69.4	69.4	62.9	57.6	57.1	48.8	47.6	42.4	37.6	34.1	34.1	26.5	21.2	15.9	10.6	8.8	7.1	3.5	2.4	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	7	7	12	12	12	12	12	12	12	12	12	16	16	17	24	34	43	55	59	65	69	71	73	73	73	74	75
%	0.0	4.1	4.1	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1	9.5	9.5	10.1	14.2	20.1	25.4	32.5	34.9	38.5	40.8	42.0	43.2	43.2	43.2	43.8	44.4
Nera 18mg	0	9	10	12	13	13	15	16	16	22	23	24	30	32	32	40	49	58	66	69	72	77	79	82	83	83	83	83
%	0.0	5.3	5.9	7.1	7.6	7.6	8.8	9.4	9.4	12.9	13.5	14.1	17.6	18.8	18.8	23.5	28.8	34.1	38.8	40.6	42.4	45.3	46.5	48.2	48.8	48.8	48.8	48.8

Study: 1305-0023

Abbildung 29: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-ILD

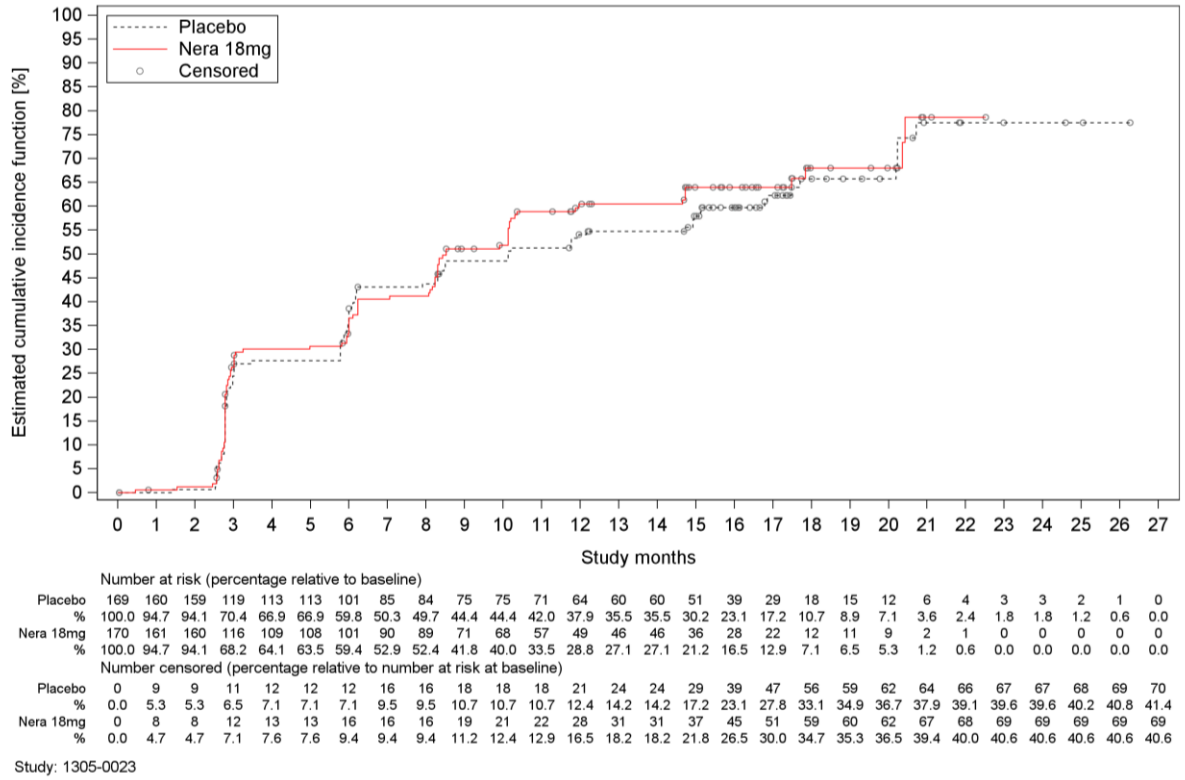


Abbildung 30: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores aus FIBRONEER®-ILD

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.3 Lebensqualität und Gesundheitszustand – RCT

4.3.1.3.3.1 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score)

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	Veränderung des EQ-5D VAS-Score Operationalisierung: Die absolute *Veränderung des EQ-5D VAS-Score* wurde definiert als die absolute Veränderung im EQ-5D VAS-Score vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels eines MMRM (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es wurden nur Daten von Patientinnen und Patienten herangezogen, für die neben einem Ausgangswert noch mindestens ein weiterer Wert zur Verfügung stand. Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, wurden ab dem Zeitpunkt der Lungentransplantation nicht mehr im Modell berücksichtigt. **Erhebung:** Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Woche 1 (Ausgangswert), 6, 12, 18, 26, 36, 44, 52 und anschließend alle zwölf Wochen bis zum Behandlungsende. Er wurde von den Patientinnen und Patienten selbstständig ausgefüllt. Der EQ-5D ist ein von der European Quality of Life Group entwickelter Fragebogen und standardisiertes Messinstrument des Gesundheitszustands. Der Fragebogen besteht aus einem deskriptiven System und einer VAS. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird lediglich die VAS dargestellt. Die VAS erfasst den Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten auf einer vertikalen visuellen Analogskala von 0 bis 100. Dabei reicht die Skala vom „schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand“ (0 Punkte) bis zum „besten denkbaren Gesundheitszustand“ (100 Punkte).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score) in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-55 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score)“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im Patientenfragebogen der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss auf Grundlage der Rücklaufquoten alle verfügbaren Daten bis zur 64. Woche ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.3). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In der MMRM-Auswertung wurden alle Studienteilnehmer des FAS eingeschlossen, für die neben dem Ausgangswert mindestens ein weiterer Wert vorlag.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-54). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Die Rücklaufquoten, d.h. der Anteil an Patientinnen und Patienten, die den EQ-5D VAS ausfüllten, waren bis einschließlich Woche 64 auf hohem Niveau (bei Nerandomilast 75,6%, bei Placebo 82,7%) und vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotential durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Tabelle 4-56: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen EQ-5D VAS-Score in FIBRONEER®-ILD

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
EQ-5D VAS-Score		
Ausgangswert	165/170 (97,1)	167/169 (98,8)
Woche 6	166/170 (97,6)	163/169 (96,4)
Woche 12	158/170 (92,9)	158/167 (94,6)
Woche 18	157/168 (93,5)	159/166 (95,8)
Woche 26	149/168 (88,7)	155/165 (93,9)
Woche 36	144/167 (86,2)	149/162 (92,0)
Woche 44	139/166 (83,7)	147/159 (92,5)
Woche 52	136/162 (84,0)	148/158 (93,7)
Woche 64	121/160 (75,6)	129/156 (82,7)
Woche 76	80/156 (51,3)	89/144 (61,8)
Woche 88	31/81 (38,3)	38/79 (48,1)
Woche 100	9/32 (28,1)	11/36 (30,6)
Woche 112	0/9 (0,0)	4/8 (50,0)
Woche 124	0/0 (n.b.)	0/1 (0,0)

a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS-Score für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für den Patientenfragebogen EQ-5D VAS-Score

In der Analyse des Patientenfragebogens „EQ-5D VAS-Score“ zeigt sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-ILD kein signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 4-57).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für EQ-5D VAS-Score aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)		Placebo (NIN-Hintergrund)		Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	Adjustierte mittlere Differenz[c] [95%-KI]; p-Wert Hedges' g[d] [95%-KI]
Veränderung des EQ-5D VAS-Score					
Veränderung des EQ-5D VAS-Score					
Woche 52					
FIBRONEER®-ILD	134/163 (82,2)	-3,1 [-5,9; -0,3]	146/163 (89,6)	-4,1 [-6,8; -1,4]	1,0 [-2,9; 4,9]; 0,6062
Woche 64					
FIBRONEER®-ILD	119/163 (73,0)	-4,1 [-6,8; -1,5]	127/163 (77,9)	-3,9 [-6,4; -1,3]	-0,3 [-4,0; 3,4]; 0,8803

a: Anzahl und Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Die Prozentwerte beziehen sich auf die zum Ausgangswert berücksichtigten Patientinnen und Patienten.
b: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.
c: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung×Visite, HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster)×Visite, kontinuierlichem Ausgangswert×Visite und unstrukturierter Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen. Das Modell enthält Daten bis Woche 64.
d: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g wird ergänzend dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt.

Werte >0 zeigen Verbesserung der VAS des EQ-5D zugunsten der Intervention an.

Die Ausgangswerte und Ergebnisse der weiteren Verlaufsbeobachtungen werden im Anhang 4-G dargestellt.

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

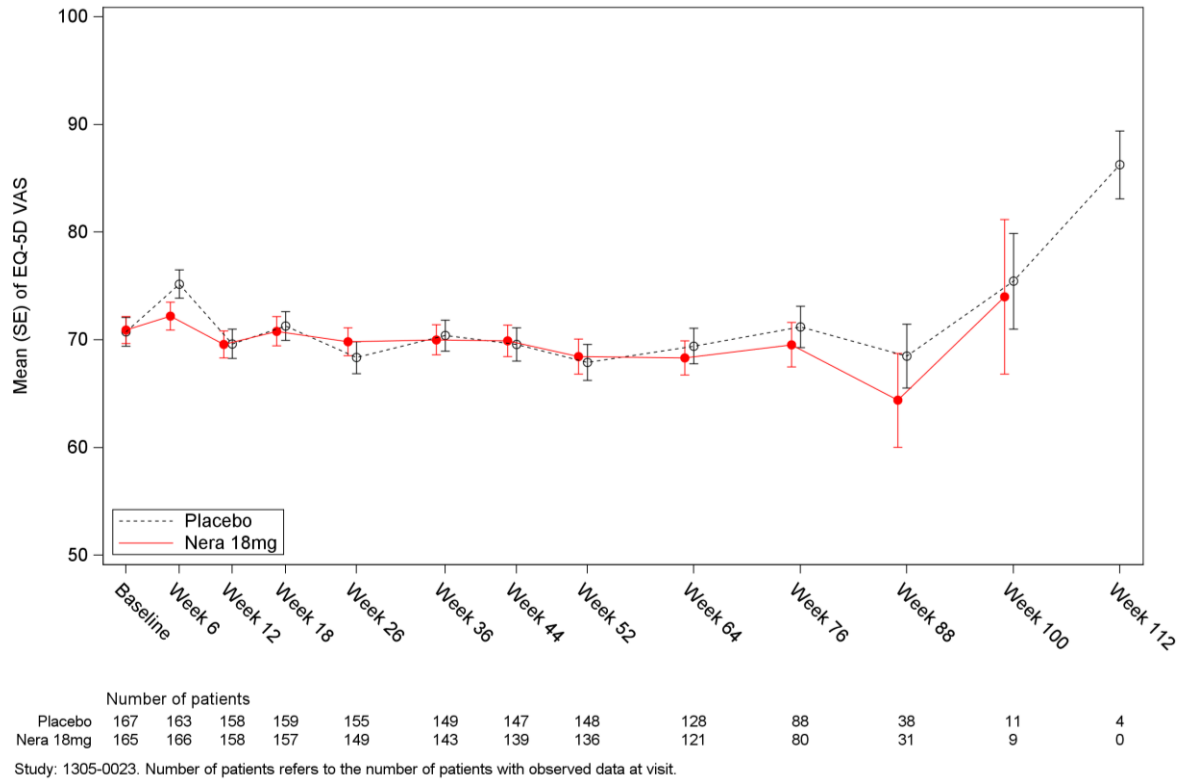


Abbildung 31: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des EQ-5D VAS-Score aus FIBRONEER®-ILD

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.3.2 Erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score)

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	Veränderung des L-PF-Impact-Scores Operationalisierung: Die absolute *Veränderung des L-PF-Impact-Scores* wurde definiert als die absolute Veränderung des L-PF-Impact-Scores vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche. Details zur Analyse: Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels eines MMRM (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es wurden nur Daten von Patientinnen und Patienten verwendet, für die neben einem Ausgangswert noch mindestens ein weiterer Wert zur Verfügung stand. Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, wurden ab dem Zeitpunkt der Lungentransplantation nicht mehr im Modell berücksichtigt. Verschlechterung des L-PF-Impact-Score Operationalisierung: Die *Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores um ≥15 Punkte* wurde definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt, an dem eine erstmalige Verschlechterung um ≥15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert aufgetreten war. Details zur Analyse: Die Analysen basieren auf dem FAS. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Weitere Details zur Zensierung sind Tabelle 4-42 zu entnehmen. **Erhebung** Details zur Erhebung sind Tabelle 4-42 zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score) in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-59 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „Erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score)“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im Patientenfragebogen der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss auf Grundlage der Rücklaufquoten alle verfügbaren Daten bis zur 64. Woche ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.3). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In der MMRM-Auswertung wurden alle Studienteilnehmer des FAS eingeschlossen, für die neben dem Ausgangswert mindestens ein weiterer Wert vorlag.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-58). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Die Rücklaufquoten, d.h. der Anteil an Patientinnen und Patienten, die den L-PF-Impact-Score ausfüllten, waren bis einschließlich Woche 64 auf hohem Niveau (bei Nerandomilast 75,6%, bei Placebo 80,8%) und vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotential durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Tabelle 4-60: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen L-PF-Impact-Score in FIBRONEER®-ILD

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
L-PF-Impact-Score		
Ausgangswert	167/170 (98,2)	167/169 (98,8)
Woche 12	160/170 (94,1)	160/169 (94,7)
Woche 26	149/168 (88,7)	155/165 (93,9)
Woche 36	146/167 (87,4)	150/162 (92,6)
Woche 44	140/166 (84,3)	146/159 (91,8)
Woche 52	139/162 (85,8)	147/158 (93,0)
Woche 64	121/160 (75,6)	126/156 (80,8)
Woche 76	80/156 (51,3)	88/144 (61,1)
Woche 88	31/81 (38,3)	37/79 (46,8)
Woche 100	9/32 (28,1)	11/36 (30,6)
Woche 112	0/9 (0,0)	4/8 (50,0)
Woche 124	0/0 (n.b.)	0/1 (0,0)

a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt L-PF-Impact-Score für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für den Patientenfragebogen L-PF-Impact-Score

In den Analysen des Patientenfragebogens „L-PF-Impact-Score“ zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-ILD keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Veränderung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)		Placebo (NIN-Hintergrund)		Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	Adjustierte mittlere Differenz[c] [95%-KI]; p-Wert Hedges' g[d] [95%-KI]
Veränderung des L-PF-Impact-Scores					
Veränderung des L-PF-Impact-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-ILD	137/162 (84,6)	3,2 [0,3; 6,1]	145/162 (89,5)	4,8 [1,9; 7,6]	-1,5 [-5,6; 2,5]; 0,4566
Woche 64					
FIBRONEER®-ILD	119/162 (73,5)	5,9 [2,9; 8,9]	125/162 (77,2)	5,3 [2,4; 8,3]	0,6 [-3,6; 4,8]; 0,7754

a: Anzahl und Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Die Prozentwerte beziehen sich auf die zum Ausgangswert berücksichtigten Patientinnen und Patienten.
b: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.
c: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung×Visite, HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster)×Visite, kontinuierlichem Ausgangswert×Visite und unstrukturierter Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen. Das Modell enthält Daten bis Woche 64.
d: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g wird ergänzend dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt.

Werte <0 zeigen Verbesserung des L-PF-Scores zugunsten der Intervention an.

Die Ausgangswerte und Ergebnisse der weiteren Verlaufsbeobachtungen werden im Anhang 4-G dargestellt.

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

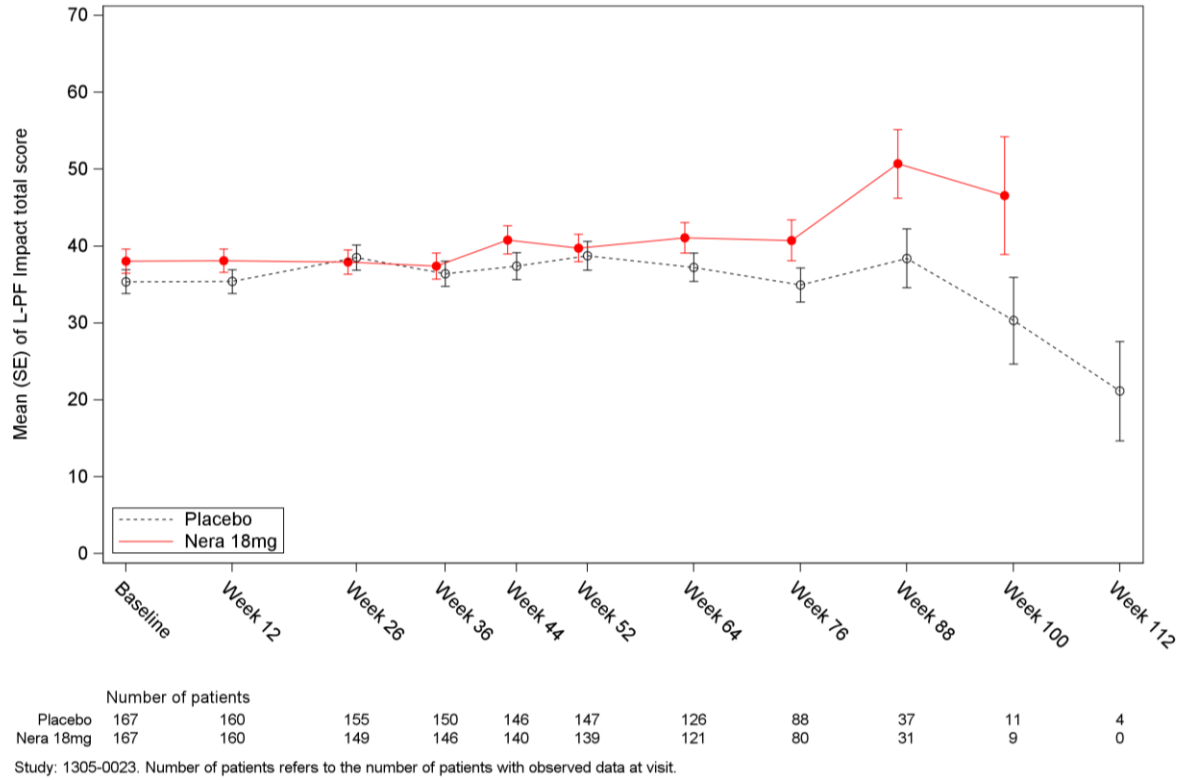


Abbildung 32: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-ILD

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert[a]
Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores			
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores um ≥15 Punkte			
FIBRONEER®-ILD	72/170 (42,4)	74/169 (43,8)	0,97 [0,70; 1,35]; 0,8661

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes) und L-PF-Impact-Score-Ausgangswert.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

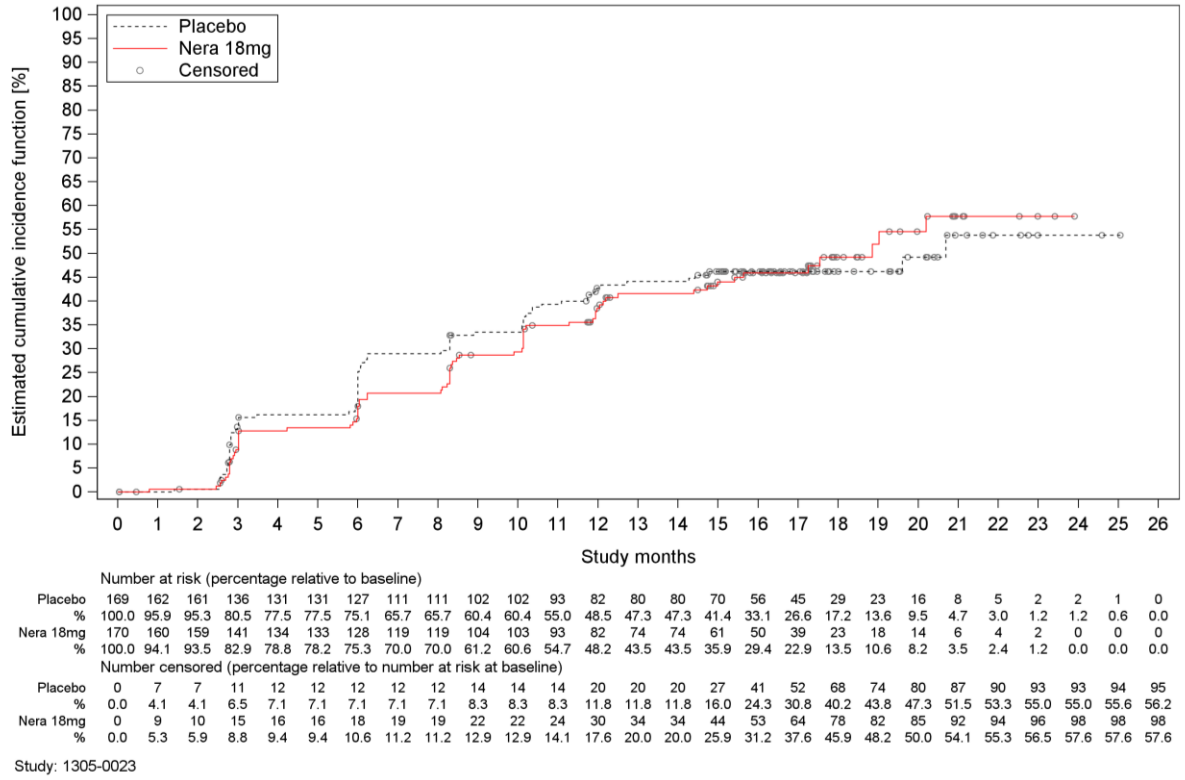


Abbildung 33: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-ILD

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.4 Nebenwirkungen – RCT

4.3.1.3.4.1 Gesamtraten UE

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Gesamtraten UE

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	**Gesamtraten UE** UE jeglichen Schweregrades Operationalisierung: *UE jeglichen Schweregrades* wurden definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades. Diese waren definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, unabhängig von der Bewertung eines Kausalzusammenhangs mit der Studienmedikation. Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Operationalisierung: *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* wurden definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥3). Als schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) waren Ereignisse definiert, die entsprechend der CTCAE-Terminologie Version 5 mit einem Grad von 3 oder höher eingestuft wurden. - Grad 3: Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts; behindernd; Einschränkung der Selbstversorgung im Alltag - Grad 4: Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention notwendig - Grad 5: Todesfolge aufgrund von UE. SUE Operationalisierung: *SUE* wurden definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem SUE, wobei folgende UE als SUE definiert waren: - Todesfall - jegliche lebensbedrohliche Situation - Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung - bleibende oder signifikante Behinderung/Invalidität - kongenitale Anomalie/Geburtsfehler - Ereignisse, welche aus jeglichem anderen Grund als schwerwiegend eingestuft wurden, wenn es sich nach angemessener medizinischer Beurteilung um ein wichtiges medizinisches Ereignis handelt, das den Patienten gefährden könnte und möglicherweise eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um eines der in den obigen Definitionen aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. Beispiele für solche Ereignisse sind eine intensivierte Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause bei allergischem Bronchospasmus, Blutbildveränderungen oder Krampfanfällen, die nicht zu einem

Studie	Operationalisierung
	Krankenhausaufenthalt führen, oder die Entwicklung von Abhängigkeit oder Missbrauch. Für Studienteilnehmer aus Japan zählten hierzu auch UE, welche möglicherweise zu einer Invalidität führten. <u>UE, die zum Therapieabbruch führten</u> Operationalisierung: *UE, die zum Therapieabbruch führten* wurden definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE, das zum permanenten Therapieabbruch führte. Zusätzlich zur Gesamtrate werden jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach SOC und PT aufgelistet. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem TS. Die Auswertung erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es werden alle jeweiligen UE dargestellt und in der Analyse berücksichtigt, die zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation und dem Ende des Beobachtungszeitraums aufgetreten sind. Für die Gesamtraten werden zusätzlich die Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen dargestellt. Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als akute Exazerbationen. Die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen waren vergleichbar (siehe Tabelle 4-18). Daher wurden keine Ereigniszeitanalysen durchgeführt. **Erhebung:** Die Erfassung der UE erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin und wurde im eCRF entsprechend dokumentiert. Die Kodierung erfolgt nach MedDRA Version 27.1.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtraten UE in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-64 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtraten UE“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im eCRF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem TS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Studienende ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Die tatsächlich erhaltene Behandlung entsprach der randomisierten Behandlung. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-63). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zu den Gesamtraten UE

In den Analysen zu den Gesamtraten UE zeigen sich – unabhängig von der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse – bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-ILD keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)	Behandlungseffekt[a] Intervention vs. Kontrolle		p-Wert[b]
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Gesamtraten UE					
UE jeglichen Schweregrades					
FIBRONEER®-ILD	162/170 (95,3)	163/169 (96,4)	0,99 [0,95; 1,03]	-1,16 [-5,87; 3,44]	0,5929
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)					
FIBRONEER®-ILD	81/170 (47,6)	71/169 (42,0)	1,13 [0,89; 1,44]	5,64 [-4,91; 16,00]	0,2969
SUE					
FIBRONEER®-ILD	86/170 (50,6)	82/169 (48,5)	1,04 [0,84; 1,29]	2,07 [-8,49; 12,56]	0,7034
UE, die zum Therapieabbruch führten					
FIBRONEER®-ILD	26/170 (15,3)	22/169 (13,0)	1,17 [0,69; 1,99]	2,28 [-5,23; 9,78]	0,5478

a: Für RR und OR wurden asymptotische 95%-Wald-Konfidenzintervalle berechnet, für RD Newcombe-Hybrid-Score-Konfidenzintervalle. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Placebo zu erleiden. Die Ergebnisse zum OR sind in Anhang 4-G dargestellt.
b: Der p-Wert wurde mittels Pearson Chi-Quadrat-Test berechnet.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtraten UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)	Behandlungseffekt[a] Intervention vs. Kontrolle		p-Wert[b]
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Gesamtraten UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen					
UE jeglichen Schweregrades					
FIBRONEER®-ILD	161/170 (94,7)	163/169 (96,4)	0,98 [0,94; 1,03]	-1,74 [-6,60; 2,95]	0,4350
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)					
FIBRONEER®-ILD	77/170 (45,3)	67/169 (39,6)	1,14 [0,89; 1,47]	5,65 [-4,83; 15,96]	0,2928
SUE					
FIBRONEER®-ILD	82/170 (48,2)	77/169 (45,6)	1,06 [0,84; 1,33]	2,67 [-7,87; 13,13]	0,6219
UE, die zum Therapieabbruch führten					
FIBRONEER®-ILD	22/170 (12,9)	16/169 (9,5)	1,37 [0,74; 2,51]	3,47 [-3,36; 10,34]	0,3108

a: Für RR und OR wurden asymptotische 95%-Wald-Konfidenzintervalle berechnet, für RD Newcombe-Hybrid-Score-Konfidenzintervalle. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Placebo zu erleiden. Die Ergebnisse zum OR sind in Anhang 4-G dargestellt.

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)	Behandlungseffekt[a] Intervention vs. Kontrolle		p-Wert[b]
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	

b: Der p-Wert wurde mittels Person Chi-Quadrat-Test berechnet.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die deskriptive Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten, in Tabelle 4-67 beschränkt sich auf solche SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten pro Arm aufgetreten sind. Weniger häufige UE, die zum Therapieabbruch führten, können der vollständigen Auflistung in Anhang 4-G entnommen werden.

Tabelle 4-67: Deskriptive Auflistung der UE, die zum Therapieabbruch führten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten pro Arm aufgetreten sind, nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term

FIBRONEER®-ILD	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	n/N (%)	n/N (%)
UE, die zum Therapieabbruch führten	26/170 (15,3)	22/169 (13,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6/170 (3,5)	11/169 (6,5)
Zustand verschlimmert	6/170 (3,5)	9/169 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7/170 (4,1)	3/169 (1,8)
Diarrhö	7/170 (4,1)	2/169 (1,2)
Übelkeit	2/170 (1,2)	0/169 (0,0)
Untersuchungen	5/170 (2,9)	1/169 (0,6)
Gewicht erniedrigt	2/170 (1,2)	1/169 (0,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4/170 (2,4)	1/169 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/170 (0,6)	4/169 (2,4)
Dyspnoe	0/170 (0,0)	2/169 (1,2)
Respiratorische Insuffizienz	0/170 (0,0)	2/169 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3/170 (1,8)	1/169 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	2/170 (1,2)	1/169 (0,6)
Kopfschmerzen	2/170 (1,2)	0/169 (0,0)
Herzerkrankungen	2/170 (1,2)	0/169 (0,0)

Die Ergebnisse für alle weiteren UE, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang 4-G dargestellt.

FIBRONEER®-ILD	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	n/N (%)	n/N (%)
n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.4.2 UE nach SOC und PT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von UE nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	UE nach SOC und PT Definition: • UE jeglichen Schweregrades, die bei o mindestens 10% der Patientinnen und Patienten beobachtet wurden oder o mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), die bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten beobachtet wurden oder o mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.

Studie	Operationalisierung
	• SUE, die bei o mindestens 5% der Patientinnen und Patienten beobachtet wurden oder o mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem TS. Die Auswertung erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es werden alle UE dargestellt und in der Analyse berücksichtigt, die zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation und dem Ende des Beobachtungszeitraum aufgetreten sind. **Erhebung:** Die Erfassung der UE erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin und wurde im eCRF dementsprechend dokumentiert. Die Einteilung erfolgt nach MedDRA Version 27.1. Die Differenzierung nach Schweregrad erfolgte nach CTCAE Version 5.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE nach SOC und PT in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-69 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „UE nach SOC und PT“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im eCRF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem TS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Studienende ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Die tatsächlich erhaltene Behandlung entsprach der randomisierten Behandlung. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-68). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zu den UE nach SOC und PT

In diesem Abschnitt werden ausschließlich UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt über die Gesamtstudiendauer dargestellt. Alle weiteren Analysen zu UE nach SOC und PT befinden sich im Anhang 4-G.

In den Analysen zu UE nach SOC und PT zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-ILD in der SOC „Herzerkrankungen“, der SOC „Gefäßerkrankungen“, der SOC „Augenerkrankungen“ und dem PT „Diarrhö“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Nerandomilast (NIN-Hintergrund). Für SUE nach SOC und PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Nerandomilast (NIN-Hintergrund) in der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen“. Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nerandomilast (NIN-Hintergrund) tritt im PT „Zustand verschlimmert“ auf.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Neran-domilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)	Behandlungseffekt[a] Intervention vs. Kontrolle		p-Wert[b]
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT					
SOC *Herzerkrankungen*					
FIBRONEER®-ILD	28/170 (16,5)	15/169 (8,9)	1,86 [1,03; 3,35]	7,59 [0,47; 14,77]	**0,0356**
SOC *Gefäßerkrankungen*					
FIBRONEER®-ILD	21/170 (12,4)	9/169 (5,3)	2,32 [1,09; 4,92]	7,03 [0,93; 13,34]	**0,0227**
SOC *Augenerkrankungen*					
FIBRONEER®-ILD	12/170 (7,1)	2/169 (1,2)	5,96 [1,36; 26,25]	5,88 [1,63; 10,82]	**0,0066**
SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*					
PT *Diarrhö*					
FIBRONEER®-ILD	86/170 (50,6)	64/169 (37,9)	1,34 [1,05; 1,70]	12,72 [2,15; 22,90]	**0,0184**
SUE nach SOC und PT					
SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*					
FIBRONEER®-ILD	11/170 (6,5)	2/169 (1,2)	5,47 [1,23; 24,30]	5,29 [1,15; 10,11]	**0,0113**
SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*					
PT *Zustand verschlimmert*					
FIBRONEER®-ILD	14/170 (8,2)	26/169 (15,4)	0,54 [0,29; 0,99]	-7,15 [-14,16; -0,23]	**0,0413**

a: Für RR und OR wurden asymptotische 95%-Wald-Konfidenzintervalle berechnet, für RD Newcombe-Hybrid-Score-Konfidenzintervalle. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Placebo zu erleiden. Die Ergebnisse zum OR sind in Anhang 4-G dargestellt.
b: Der p-Wert wurde mittels Person Chi-Quadrat-Test berechnet.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.5 Weitere Sicherheitsendpunkte – RCT

4.3.1.3.5.1 HADS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von HADS

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	HADS Anxiety-Score Operationalisierung: Die absolute *Veränderung des HADS Anxiety-Scores* wurde definiert als die absolute Veränderung des HADS Anxiety-Scores vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche. HADS Depression-Score Operationalisierung: Die absolute *Veränderung des HADS Depression-Scores* wurde definiert als die absolute Veränderung des HADS Depression-Scores vom Ausgangswert bis zur 52. bzw. 64. Woche. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem TS. Die Auswertung erfolgt mittels eines MMRM (Details siehe 4.2.5.2.3.3.1). Es wurden nur Daten von Patientinnen und Patienten verwendet, für die neben einem Ausgangswert noch mindestens ein weiterer Wert zur Verfügung stand. Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, wurden ab dem Zeitpunkt der Lungentransplantation nicht mehr im Modell berücksichtigt. **Erhebung:** Die Erhebung des HADS Fragebogens erfolgte zum Screening und zu Woche 1 (Ausgangswert), 12, 26, 36, 44, 52 und anschließend alle zwölf Wochen bis zum Studienende. Eine Erhebung zum Behandlungsende erfolgte nicht. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen und Patienten selbstständig ausgefüllt. Der HADS-Fragebogen ist ein validiertes und vom NICE empfohlenes Instrument zur Diagnose von Depressionen und Angstzuständen. Der HADS umfasst jeweils sieben Fragen zu Thema Angstzuständen und Depressionen, die jeweils separat bewertet werden. Die Einstufung erfolgt auf einer Skala von 0 bis 3, wobei höhere Werte einen schlechteren Zustand widerspiegeln.

Studie	Operationalisierung
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HADS in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-72 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „HADS“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im Patientenfragebogen der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem TS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss auf Grundlage der Rücklaufquoten alle verfügbaren Daten bis zur 64. Woche ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.3). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Die tatsächlich erhaltene Behandlung entsprach der randomisierten Behandlung in allen Fällen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In der MMRM-Auswertung wurden alle Studienteilnehmer des TS eingeschlossen, für die neben dem Ausgangswert mindestens ein weiterer Wert vorlag.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-71). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Die Rücklaufquoten, d.h. der Anteil an Patientinnen und Patienten, die den HADS ausfüllten, waren bis einschließlich Woche 64 auf gutem Niveau (bei Nerandomilast 65,6%, bei Placebo 68,6%) und vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotential durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Tabelle 4-73: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen HADS Anxiety-Score in FIBRONEER®-ILD

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Anxiety-Score		
Ausgangswert	170/170 (100,0)	169/169 (100,0)
Woche 12	160/170 (94,1)	159/169 (94,1)
Woche 26	148/168 (88,1)	156/165 (94,5)
Woche 36	143/167 (85,6)	150/162 (92,6)
Woche 44	140/166 (84,3)	147/159 (92,5)
Woche 52	138/162 (85,2)	148/158 (93,7)
Woche 64	105/160 (65,6)	107/156 (68,6)
Woche 76	45/156 (28,8)	46/144 (31,9)
Woche 88	16/81 (19,8)	17/79 (21,5)
Woche 100	2/32 (6,3)	3/36 (8,3)
Woche 112	0/9 (0,0)	0/8 (0,0)
Woche 124	0/0 (n.b.)	0/1 (0,0)

a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-74: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen HADS Depression-Score in FIBRONEER®-ILD

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Depressions-Score		
Ausgangswert	170/170 (100,0)	169/169 (100,0)
Woche 12	160/170 (94,1)	159/169 (94,1)
Woche 26	148/168 (88,1)	156/165 (94,5)

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Woche 36	143/167 (85,6)	150/162 (92,6)
Woche 44	140/166 (84,3)	147/159 (92,5)
Woche 52	138/162 (85,2)	148/158 (93,7)
Woche 64	105/160 (65,6)	107/156 (68,6)
Woche 76	45/156 (28,8)	46/144 (31,9)
Woche 88	16/81 (19,8)	17/79 (21,5)
Woche 100	2/32 (6,3)	3/36 (8,3)
Woche 112	0/9 (0,0)	0/8 (0,0)
Woche 124	0/0 (n.b.)	0/1 (0,0)

a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HADS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für den Patientenfragebogen HADS

In den Analysen des Patientenfragebogens „HADS“ zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-75).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für HADS aus FIBRONEER®-ILD

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)		Placebo (NIN-Hintergrund)		Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	Adjustierte mittlere Differenz[c] [95%-KI]; p-Wert Hedges' g[d] [95%-KI]
HADS Anxiety-Score					
Veränderung des HADS Anxiety-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-ILD	138/164 (84,1)	0,3 [-0,2; 0,7]	148/164 (90,2)	-0,0 [-0,4; 0,4]	0,3 [-0,3; 0,9]; 0,3554
Woche 64					
FIBRONEER®-ILD	105/164 (64,0)	0,1 [-0,4; 0,5]	107/164 (65,2)	0,1 [-0,4; 0,5]	0,0 [-0,6; 0,7]; 0,9054
HADS Depression-Score					
Veränderung des HADS Depression-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-ILD	138/164 (84,1)	1,0 [0,5; 1,4]	148/164 (90,2)	0,6 [0,2; 1,1]	0,3 [-0,3; 1,0]; 0,2933
Woche 64					
FIBRONEER®-ILD	105/164 (64,0)	1,0 [0,5; 1,4]	107/164 (65,2)	0,6 [0,1; 1,0]	0,4 [-0,2; 1,0]; 0,1809

a: Anzahl und Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Die Prozentwerte beziehen sich auf die zum Ausgangswert berücksichtigten Patientinnen und Patienten.
b: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.
c: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung×Visite, HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster)×Visite, kontinuierlichem Ausgangswert×Visite und unstrukturierter Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen. Das Modell enthält Daten bis Woche 64.
d: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g wird ergänzend dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt.

Werte <0 zeigen Verbesserung des HADS-Scores zugunsten der Intervention an.

Die Ausgangswerte und Ergebnisse der weiteren Verlaufsbeobachtungen werden im Anhang 4-G dargestellt.

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

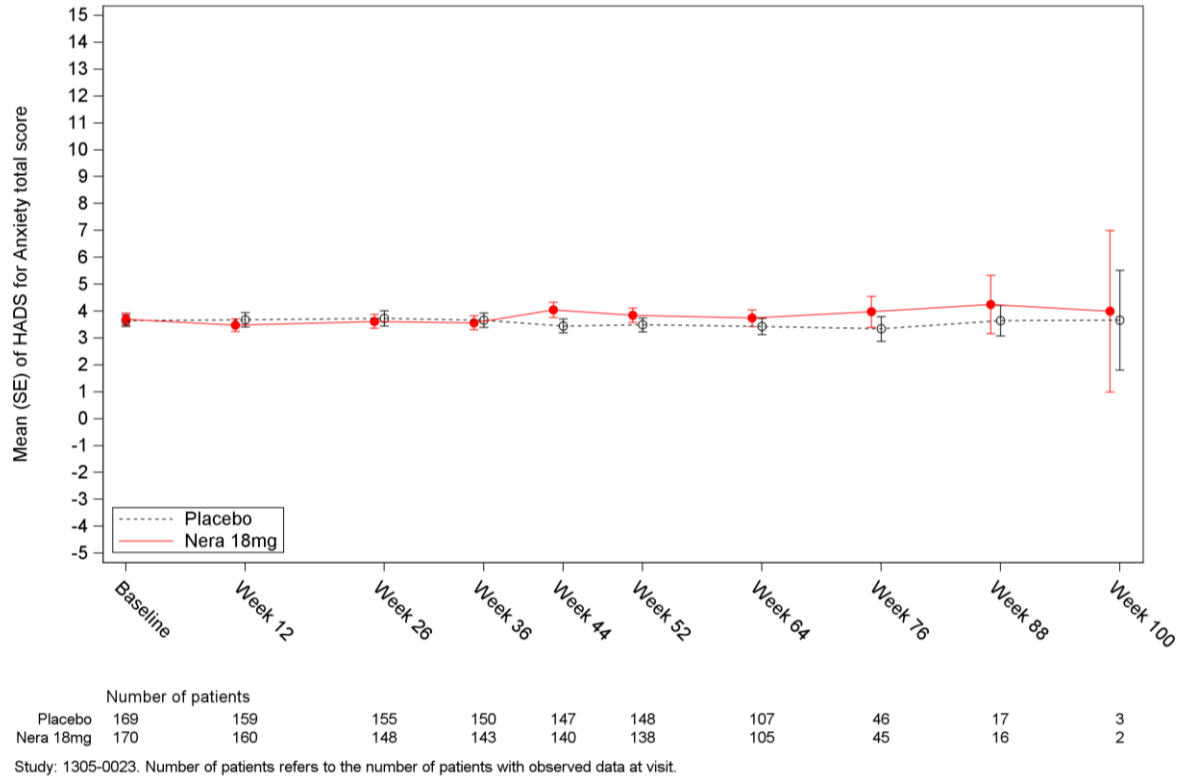


Abbildung 34: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des HADS Anxiety-Scores aus FIBRONEER®-ILD

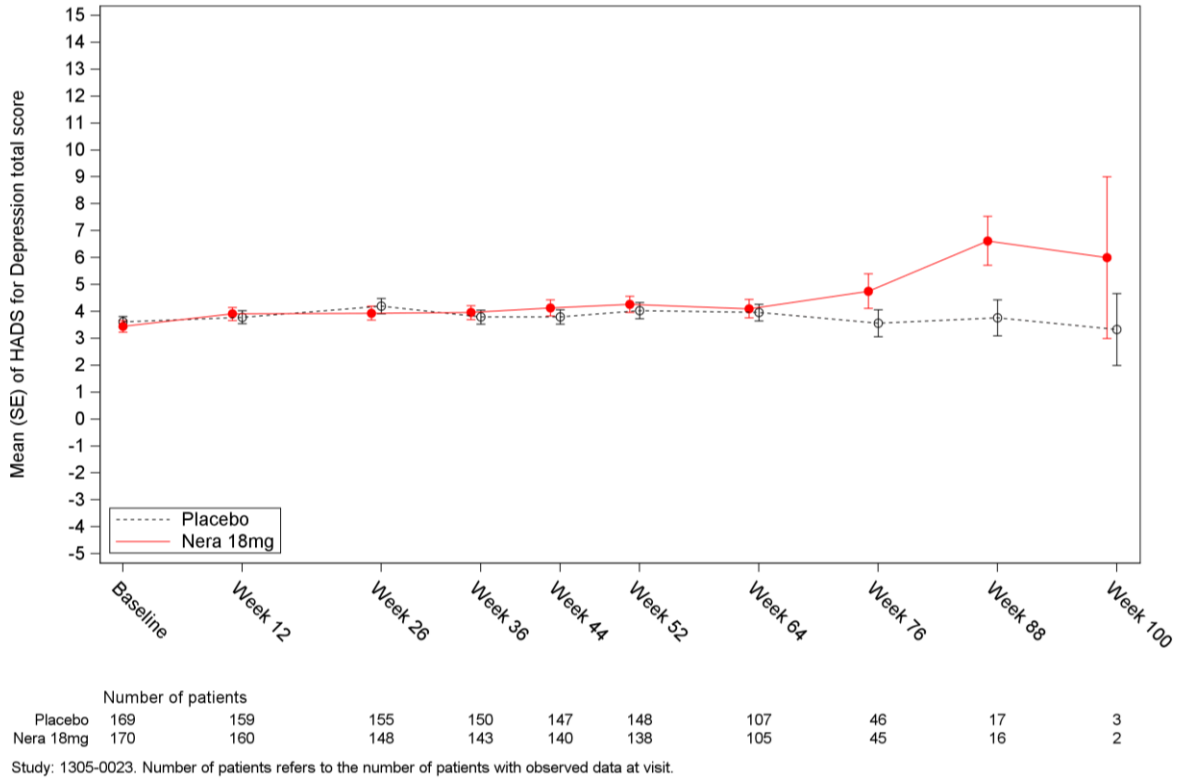


Abbildung 35: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des HADS Depression-Scores aus FIBRONEER®-ILD

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.5.2 C-SSRS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von C-SSRS

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	C-SSRS Suizidgedanken mit folgenden Kategorien Typen 1-5 Gruppentypen: keine Suizidgedanken, Typ 1-3, Typ 4-5 C-SSRS Suizidales Verhalten mit Kategorien Typen 6-10 Gruppentypen: kein suizidales Verhalten, Typen 6-9, Typ 10 (Suizid) Operationalisierung: Die Auswertung für den C-SSRS erfolgte separat für Suizidgedanken und suizidales Verhalten deskriptiv für Typen und Gruppentypen durch Angabe der absoluten und prozentualen Häufigkeiten. Zusätzlich wurden Shift-Tabellen erstellt zur Darstellung der Veränderung für Gruppentypen vom Ausgangswert zur schlechtesten Ausprägung zu einem der Untersuchungszeitpunkte **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem TS. Patientinnen und Patienten ohne jegliche C-SSRS Ausgangswerte (Gedanken und Verhalten) wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. **Erhebung:** Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Screening (unter Verwendung der „Screening-/Baseline“-Version), um Patientinnen und Patienten mit Suizidgedanken vom Typ 4 bis 5 innerhalb der letzten drei Monate bzw. bei Visite 1 und um Patientinnen und Patienten mit suizidalem Verhalten in den letzten zwei Jahren, auszuschließen. Die lebenslange Vorgeschichte von Suizidgedanken und -verhalten wurde ebenfalls erfasst. Im Weiteren erfolgte die Erfassung und Bewertung auf Basis „seit dem letzten Besuch“ (Version „seit dem letzten Besuch“) ab Visite 2 zu jeder Visite (2 bis 10) und anschließend alle zwölf Wochen bis einschließlich zum Studienende inklusive Behandlungsende. Der Fragebogen wurde von den Prüfärzten bzw. Prüfärztinnen während des Interviews mit den Patientinnen und Patienten ausgefüllt. Bei der C-SSRS handelt es sich um einen semi-strukturierten Fragebogen, der von klinischen Experten in Zusammenarbeit mit der FDA entwickelt wurde, um suizidales Verhalten und Suizidgedanken zu bewerten. Dabei wird die Schwere und die Veränderung von Suizidalität durch die Integration von Verhalten und Suizidgedanken bewertet. Der Fragebogen umfasst mindestens zwei Screening-Fragen zu Suizidgedanken und vier Fragen zu suizidalem Verhalten. Bei positiven Antworten kann der Fragebogen auf bis zu 17 weitere Fragen erweitert werden. Freitexteingaben sind zulässig. Der Prüfarzt bzw. die Prüfärztin muss die Skala direkt bewerten und einen Bericht verfassen. Alle positiven und negativen Berichte sind auf Plausibilität und klinische

Studie	Operationalisierung
	Relevanz zu überprüfen. Zweifelhafte Berichte können durch eine beratende Psychiaterin bzw. einen beratenden Psychiater validiert werden. Der Fragebogen liefert keine Gesamtpunktzahl, sondern einige kategoriale und einige Schweregradinformationen speziell für Verhalten und Gedanken. Alle Berichte zu Suizidgedanken vom Typ 1, 2, 3, 4 und 5 sowie von Gruppentyp 1-3 und 4-5 und alle Berichte zu suizidalem Verhalten vom Typ 6, 7, 8, 9 und 10 sowie Gruppentyp 6-9 und 10 werden jeweils bei jeder Visite zusammengefasst. Für suizidale Gedanken werden Shift-Tabellen von Typ 1-3 bis 4-5 pro Visite über 52 Wochen während der Behandlungsdauer und für die gesamte Studie bereitgestellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-SSRS in FIBRONEER®-ILD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-77 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „C-SSRS“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-ILD verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im Patientenfragebogen der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem TS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss auf Grundlage der Rücklaufquoten alles verfügbaren Daten bis zur 64. Woche ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.3). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Die tatsächlich erhaltene Behandlung entsprach der randomisierten Behandlung in allen Fällen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-ILD a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-76). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Die Rücklaufquoten, d.h. der Anteil an Patientinnen und Patienten, die den C-SSRS ausfüllten, war bis einschließlich Woche 64 auf hohem Niveau (bei Nerandomilast 76,9% und Placebo 83,3%) und vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotential durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Tabelle 4-78: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen C-SSRS Suizidgedanken in FIBRONEER®-ILD

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Suizidgedanken		
Ausgangswert	170/170 (100,0)	169/169 (100,0)
Woche 2	166/170 (97,6)	166/169 (98,2)
Woche 6	165/170 (97,1)	164/167 (98,2)
Woche 12	161/170 (94,7)	161/167 (96,4)
Woche 18	158/168 (94,0)	159/166 (95,8)
Woche 26	155/168 (92,3)	157/165 (95,2)
Woche 36	147/167 (88,0)	151/162 (93,2)
Woche 44	140/166 (84,3)	147/159 (92,5)
Woche 52	139/162 (85,8)	149/158 (94,3)
Woche 64	123/160 (76,9)	130/156 (83,3)
Woche 76	85/156 (54,5)	89/144 (61,8)
Woche 88	33/81 (40,7)	38/79 (48,1)
Woche 100	9/32 (28,1)	11/36 (30,6)
Woche 112	0/9 (0,0)	4/8 (50,0)
Woche 124	0/0 (n.b.)	0/1 (0,0)

a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-79: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen C-SSRS Suizidales Verhalten in FIBRONEER®-ILD

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	Placebo (NIN-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Suizidales Verhalten		
Ausgangswert	169/170 (99,4)	169/169 (100,0)
Woche 2	166/170 (97,6)	166/169 (98,2)
Woche 6	165/170 (97,1)	164/167 (98,2)
Woche 12	161/170 (94,7)	161/167 (96,4)
Woche 18	158/168 (94,0)	159/166 (95,8)
Woche 26	155/168 (92,3)	157/165 (95,2)
Woche 36	147/167 (88,0)	151/162 (93,2)
Woche 44	140/166 (84,3)	147/159 (92,5)
Woche 52	139/162 (85,8)	149/158 (94,3)
Woche 64	123/160 (76,9)	130/156 (83,3)
Woche 76	85/156 (54,5)	89/144 (61,8)
Woche 88	33/81 (40,7)	38/79 (48,1)
Woche 100	9/32 (28,1)	11/36 (30,6)
Woche 112	0/9 (0,0)	4/8 (50,0)
Woche 124	0/0 (n.b.)	0/1 (0,0)

a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt C-SSRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für den Patientenfragebogen C-SSRS

Eine einstellige Anzahl an Patientinnen und Patienten pro Behandlungsgruppe zeigte Suizidgedanken und es wurde kein suizidales Verhalten beobachtet. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Veränderungen im Zeitverlauf und keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (siehe Tabelle 4-80, Tabelle 4-81 und im Anhang 4-G).

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) aus FIBRONEER®-ILD: stärkste Ausprägung von Suizidgedanken bzw. suizidalem Verhalten über die Gesamtstudiendauer

FIBRONEER®-ILD Behandlungs-Arm	**Suizidgedanken (C-SSRS)**			**Suizidales Verhalten (C-SSRS)**		
	keine Suizid-gedanken n/N (%)	Typ 1-3 n/N (%)	Typ 4-5 n/N (%)	kein suizidales Verhalten n/N (%)	Typ 6-9 n/N (%)	Typ 10 n/N (%)
18 mg Neran-domilast (NIN-Hintergrund)	168/170 (98,8)	1/170 (0,6)	0/170 (0,0)	169/170 (99,4)	0/170 (0,0)	0/170 (0,0)
Placebo (NIN-Hintergrund)	162/169 (95,9)	6/169 (3,6)	0/169 (0,0)	168/169 (99,4)	0/169 (0,0)	0/169 (0,0)

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Eine Beobachtung kann mehr als einer Kategorie zugeordnet werden.

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Suizidgedanken (C-SSRS) aus FIBRONEER®-ILD: schlechteste C-SSRS-Kategorie im Studienverlauf je nach zu Baseline vorhandener C-SSRS-Kategorie über die Gesamtstudiendauer

FIBRONEER®-ILD Behandlungs-Arm	**Suizidgedanken (C-SSRS)**				
	Kategorie zu Baseline n/N (%)		**schlechteste Kategorie im Studienverlauf**		
			keine Suizidgedanken n/N (%)	Typ 1-3 n/N (%)	Typ 4-5 n/N (%)
18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)	keine Suizidgedanken	170/170 (100,0)	168/170 (98,8)	1/170 (0,6)	0/170 (0,0)
	Typ 1-3	0/170 (0,0)	0/170 (0,0)	0/170 (0,0)	0/170 (0,0)
	Typ 4-5	0/170 (0,0)	0/170 (0,0)	0/170 (0,0)	0/170 (0,0)
Placebo (NIN-Hintergrund)	keine Suizidgedanken	168/169 (99,4)	162/169 (95,9)	5/169 (3,0)	0/169 (0,0)
	Typ 1-3	1/169 (0,6)	0/169 (0,0)	1/169 (0,6)	0/169 (0,0)
	Typ 4-5	0/169 (0,0)	0/169 (0,0)	0/169 (0,0)	0/169 (0,0)

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Eine Beobachtung kann mehr als einer Kategorie zugeordnet werden.

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast anhand direkt vergleichender Evidenz liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor (siehe Tabelle 4-13). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.1.3.6 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [28]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.

[16] unbesetzt

– Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

– Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die durchgeführten Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-ILD nach Endpunkt gegeben.

Tabelle 4-82 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Radiologische Beurteilung der chronischen PPF**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**
Mortalität						
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache	○	○	○	○	●	●
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Sensitivitätsanalyse)	○	○	○	○	○	○
Morbidität						
Veränderung der FVC	●	●	●	○	●	●
Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache	○	○	○	○	●	●

Endpunkt FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Radiologische Beurteilung der chronischen PPF**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**
Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache (Sensitivitätsanalyse)	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache (Sensitivitätsanalyse)	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache	○	○	○	○	●	●
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache	●	●	●	○	●	●
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie	○	○	○	○	●	○
Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie, zur Verschlechterung der Bedarfssituation oder zur Erhöhung der Sauerstoffzufuhr	○	○	○	○	●	○
Veränderung des L-PF-Gesamtscores	○	○	○	○	○	○
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores	○	○	○	○	○	○
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores	○	○	○	○	○	○
Veränderung des L-PF-Husten-Scores	○	○	○	○	○	○
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores um ≥15 Punkte	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um ≥15 Punkte	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um ≥15 Punkte	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um ≥15 Punkte	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores um ≥15 Punkte	○	○	○	○	○	○
Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Scores	○	○	○	○	○	○
Veränderung des PGI-S Husten-Scores	○	○	○	○	○	○
Veränderung des PGI-S Fatigue-Scores	○[a]	○[a]	○[a]	○[a]	○[a]	○[a]

Endpunkt FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Radiologische Beurteilung der chronischen PPF**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Scores um ≥1 Punkt	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores um ≥1 Punkt	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität und Gesundheitszustand						
Veränderung des EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○
Veränderung des L-PF-Impact-Scores	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores um ≥15 Punkte	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen						
Gesamtraten UE						
UE jeglichen Schweregrades	●[b]	●[b]	●[b]	○	●[b]	●[b]
UE jeglichen Schweregrades unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	●[b]	●[b]	●[b]	○	●[b]	●[b]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	○	○	○	○	○	○
SUE	●[b]	●[b]	●[b]	○	●[b]	●[b]
SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Therapieabbruch führten	●[b]	●[b]	●[b]	○	●[b]	●[b]
UE, die zum Therapieabbruch führten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT						
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT	●[b]	●[b]	●[b]	○	●[b]	●[b]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT	●[b]	●[b]	●[b]	○	●[b]	●[b]
Weitere Sicherheitsendpunkte						
Veränderung des HADS Anxiety-Scores	○	○	○	○	○	○
Veränderung des HADS Depression-Scores	○	○	○	○	○	○
C-SSRS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Radiologische Beurteilung der chronischen PPF**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**
●: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse a: Die Subgruppenanalyse liegt nur deskriptiv vor. b: Die a priori geplanten Subgruppenanalyse erfolgte ausschließlich deskriptiv. Für ausgewählte UE erfolgte im Studienbericht eine Ereigniszeitanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-83 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

In Tabelle 4-83 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Studie FIBRONEER®-ILD dargestellt. Interaktions-p-Werte <0,05 werden durch fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie FIBRONEER®-ILD

Endpunkt FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Radiologische Beurteilung der chronischen PPF**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**
Mortalität						
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache	0,7196	0,8756	0,1869	0,9871	0,4952	0,4619
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Sensitivitätsanalyse)	0,7471	0,9359	0,2185	0,9906	0,4858	0,4884
Morbidität						
Veränderung der FVC[a]	0,9807	0,8093	0,3644	0,6713	0,1214	0,6105

Endpunkt FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Radiologische Beurteilung der chronischen PPF**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**
Zeit bis zur ersten CT-bestätigen akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache	0,5742	0,9418	0,1565	0,8424	0,2152	0,2393
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache	0,2919	0,7479	0,2088	0,9208	0,5138	0,2517
Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation	0,5694	0,6681	0,5044	0,6978	0,5377	0,9993
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation	0,2207	0,9535	0,5441	0,7461	0,9532	0,1744
Zeit bis zur ersten CT-bestätigen akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache (Sensitivitätsanalyse)	0,6015	0,9168	0,1635	0,8160	0,1801	0,2763
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache (Sensitivitätsanalyse)	0,3112	0,7720	0,2169	0,8983	0,4368	0,3017
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache	0,7547	0,8977	0,2030	0,9874	0,1915	0,2584
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache	0,9912	0,6072	0,2552	0,9994	0,4180	0,2135
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung	0,6609	0,8849	0,1198	0,9710	0,3871	0,2419
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache	0,6958	0,5626	**0,0099**	0,9002	0,3579	0,1337
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung	0,8296	0,8429	**0,0083**	0,9270	0,7228	0,1094
Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie	0,9700	0,4257	0,7295	0,8610	0,1174	0,8111
Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie, zur Verschlechterung der	0,5419	0,7447	0,5628	0,8702	0,3717	0,9605

Endpunkt FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Radiologische Beurteilung der chronischen PPF**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**
Bedarfssituation oder zur Erhöhung der Sauerstoffzufuhr						
Veränderung des L-PF-Gesamtscores[a]	0,8760	0,2493	0,9177	0,9213	0,5267	0,1798
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores[a]	0,9354	0,0902	0,9136	0,9167	0,6302	0,1209
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores[a]	0,3308	0,4074	0,7773	0,6060	0,3913	0,1100
Veränderung des L-PF-Husten-Scores[a]	0,6391	0,1217	0,7963	0,9202	0,7709	0,1933
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores[a]	0,5930	**0,0406**	0,9718	0,4956	0,3065	0,3525
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores um ≥15 Punkte	0,4934	0,0834	0,4974	0,2925	0,7641	0,0621
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um ≥15 Punkte	0,8897	0,2228	0,5020	0,2648	0,6917	**0,0385**
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um ≥15 Punkte	0,3523	0,6878	0,8182	0,5819	**0,0235**	0,6396
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um ≥15 Punkte	0,7883	0,4964	0,7321	0,6623	0,6376	0,3254
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores um ≥15 Punkte	0,8207	0,9278	0,6603	0,9102	0,7469	0,3193
Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Scores[a]	0,9022	0,9966	0,9100	0,7827	0,9575	0,3470
Veränderung des PGI-S Husten-Scores[a]	0,2449	0,3755	0,8174	0,5488	0,8165	0,5569
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Scores um ≥1 Punkt	0,4714	0,4667	0,5369	0,9833	0,9439	0,1773
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores um ≥1 Punkt	0,2273	0,4511	0,8454	0,7038	0,7546	0,6353
Lebensqualität und Gesundheitszustand						
Veränderung des EQ-5D VAS[a]	0,2602	0,3837	0,8376	0,2239	0,9974	0,1008

Endpunkt FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Radiologische Beurteilung der chronischen PPF**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**
Veränderung des L-PF-Impact-Scores[a]	0,7408	0,4423	0,9057	0,8587	0,4540	0,2666
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores um ≥15 Punkte	0,6263	0,1016	0,5350	0,8428	0,5572	0,2033
Nebenwirkungen						
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades	0,7449	0,5786	0,5004	0,8962	0,8408	0,3905
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	0,9909	0,7229	0,3409	0,7967	0,7238	0,2759
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,3078	0,3773	**0,0385**	0,9398	0,2448	0,4756
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	0,1345	0,3631	0,0635	0,9053	0,4737	0,3333
Gesamtrate SUE	0,2976	0,9787	**0,0285**	0,9885	0,4659	0,1122
Gesamtrate SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	0,1153	0,9239	0,0962	0,9140	0,5574	0,1417
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,1807	0,0879	0,2533	0,3801	0,8653	0,9795
UE, die zum Therapieabbruch führten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	0,6004	0,2107	0,6463	0,6163	0,8255	n.d.
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT						
SOC Herzerkrankungen	0,9397	0,9081	0,1224	0,4395	0,2404	0,2821
SOC Augenerkrankungen	0,6133	0,8728	n.d.	n.d.	0,5269	n.d.
SOC Gefäßerkrankungen	0,8932	0,0552	0,5373	0,5720	0,4472	0,5199
PT Diarrhö	0,3343	0,2961	0,4002	0,8284	0,4555	0,8408
SUE nach SOC und PT						
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n.d.	0,9692	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT Zustand verschlimmert	0,6539	0,3784	0,5109	0,5298	0,0695	0,1667

Endpunkt FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Radiologische Beurteilung der chronischen PPF**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**
Weitere Sicherheitsendpunkte						
Veränderung des HADS Anxiety-Scores[a]	0,4947	0,1311	0,3767	0,9596	0,4773	0,2493
Veränderung des HADS Depression-Scores[a]	0,5001	0,1127	0,2830	0,8835	0,3171	0,2115

a: Die Interaktions p-Werte sind zu Woche 64 dargestellt. Subgruppenauswertungen zu Woche 52 befinden sich im Anhang 4-G.

n.d.: Die Subgruppenanalyse wurde aufgrund von zu wenigen Patientinnen oder Patienten/Ereignissen nicht durchgeführt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenergebnisse

Unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens zur inhaltlichen Bewertung identifizierter Interaktionen (p-Wert des Interaktionstests <0,05) ist in der Gesamtbetrachtung durch keine der untersuchten Subgruppen von einer fazitrelevanten Effektmodifikation auszugehen. Es lässt sich bei der Betrachtung der aufgetretenen Interaktionen über die Endpunkte hinweg kein Muster erkennen.

In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Subgruppenergebnisse mit einem statistisch signifikanten p-Wert des Interaktionstests dargestellt. Für die stetigen Endpunkte der Veränderung wird die Darstellung der Subgruppenergebnisse auf die Auswertungen zu Woche 64 beschränkt. Alle weiteren Subgruppenergebnisse befinden sich im Anhang 4-G. Die Kaplan-Meier-Plots bzw. die Kumulative-Inzidenz-Kurven für die Endpunktkomponenten werden in Anhang 4-G dargestellt.

Statistisch signifikante Interaktionen traten für Gesamthospitalisierung oder Tod in der Kategorie FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes), für die Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores in der Kategorie Geschlecht, für die Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores in der Kategorie zugrundeliegende ILD-Diagnose, sowie für die Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores in der Kategorie radiologische Beurteilung der chronischen PPF auf. Für die Gesamtraten UE traten statistisch signifikante Interaktionen bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) und bei SUE jeweils in der Kategorie FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) auf.

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Gesamthospitalisierung aus FIBRONEER®-ILD

Studie FIBRONEER®-ILD	**18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)**	**Placebo (NIN-Hintergrund)**	**Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**HR [95%-KI]; p-Wert[a]**
Gesamthospitalisierung oder Tod			
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache			
FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) (p-Wert des Interaktionstests = **0,0099**)			
≤70%	36/97 (37,1)	43/95 (45,3)	0,69 [0,44; 1,09]; 0,1108
>70%	32/73 (43,8)	23/74 (31,1)	1,75 [1,02; 3,01]; **0,0419**
Endpunktkomponenten			
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung			
FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) (p-Wert des Interaktionstests = **0,0083**)			
≤70%	35/97 (36,1)	39/95 (41,1)	0,75 [0,47; 1,19]; 0,2153
>70%	31/73 (42,5)	19/74 (25,7)	2,02 [1,14; 3,59]; **0,0165**

Studie FIBRONEER®-ILD	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund) n/N (%)	Placebo (NIN-Hintergrund) n/N (%)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle HR [95%-KI]; p-Wert[a]

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung, Subgruppe und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster), den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes) sowie der Interaktion zwischen Behandlung × Subgruppe.

Die Anzahl der qualifizierenden Ereignisse für die kombinierten Endpunkte ist im Anhang 4-G dargestellt.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Subgruppe mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten in der Subgruppe.

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

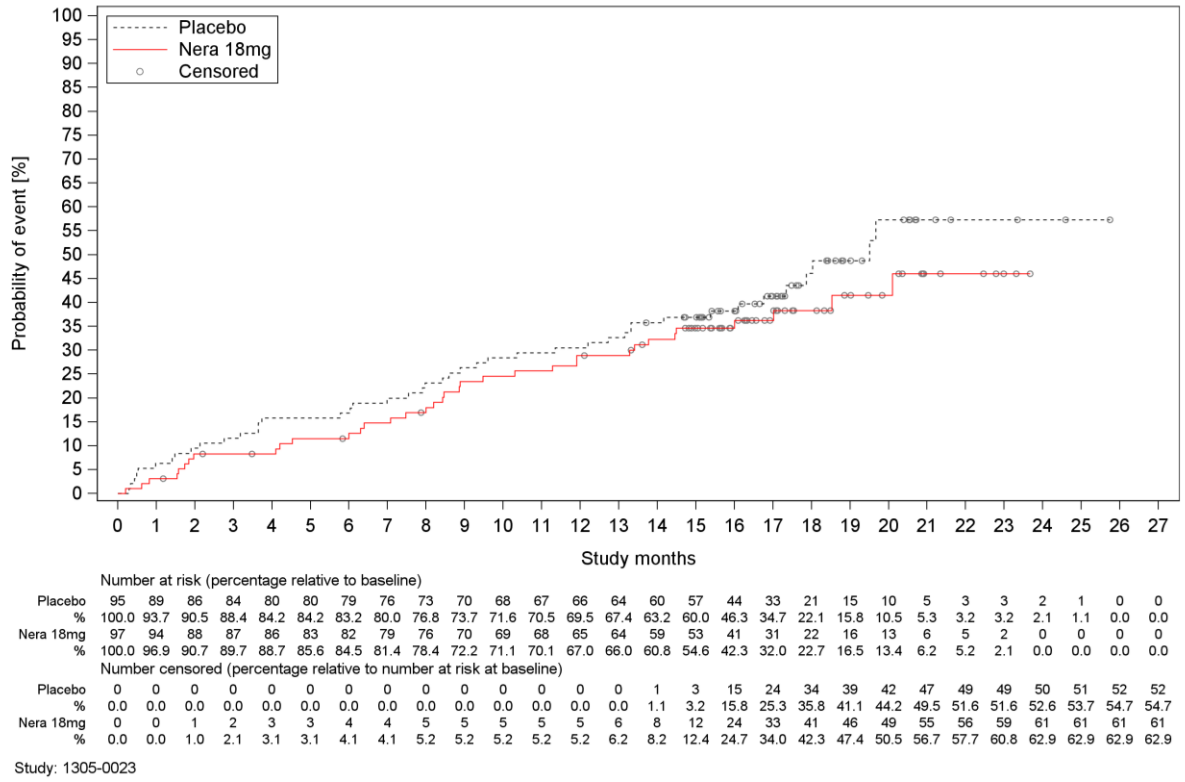


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Gesamthospitalisierung oder Tod der Subgruppenanalyse FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes): ≤70% aus FIBRONEER®-ILD

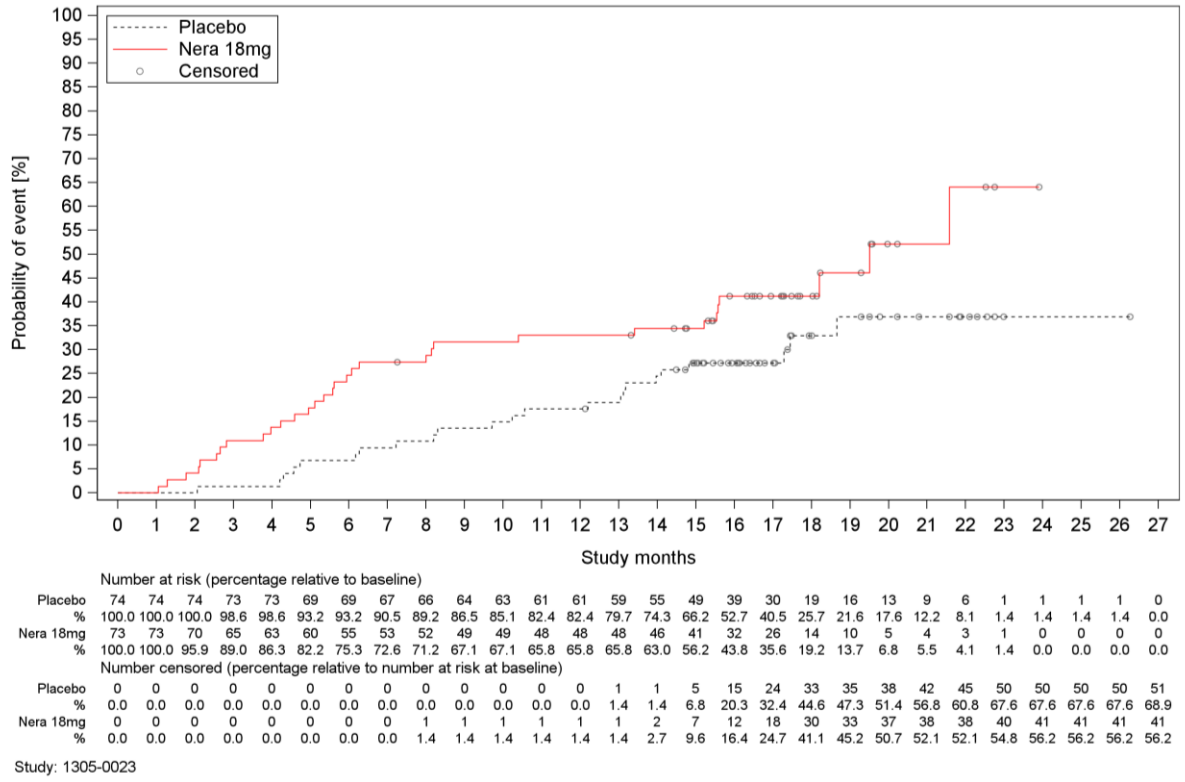


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Gesamthospitalisierung oder Tod der Subgruppenanalyse FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes): >70% aus FIBRONEER®-ILD

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Veränderung des L-PF aus FIBRONEER®-ILD

Studie FIBRONEER®-ILD	**18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)**		**Placebo (NIN-Hintergrund)**		**Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle**
	n/N (%)[a]	**Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]**	**n/N (%)[a]**	**Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]**	**Adjustierte mittlere Differenz[c] [95%-KI]; p-Wert Hedges' g[d] [95%-KI]**
Veränderung des L-PF					
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores zu Woche 64					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests = **0,0406[e]**)					
männlich	74/102 (72,5)	10,1 [6,7; 13,5]	82/111 (73,9)	6,1 [2,9; 9,4]	4,0 [-0,7; 8,7]; 0,0960
weiblich	48/62 (77,4)	4,4 [0,2; 8,6]	46/53 (86,8)	8,5 [4,1; 12,9]	-4,1 [-10,2; 2,0]; 0,1875

a: Anzahl und Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten der Subgruppe. Die Prozentwerte beziehen sich auf die zum Ausgangswert berücksichtigten Patientinnen und Patienten der Subgruppe.
b: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

Studie FIBRONEER®-ILD	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)		Placebo (NIN-Hintergrund)		Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI]	Adjustierte mittlere Differenz[c] [95%-KI]; p-Wert Hedges' g[d] [95%-KI]
c: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung×Subgruppe×Visite, HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster)×Visite, kontinuierlichem Ausgangswert×Visite und unstrukturierter Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen. Das Modell enthält Daten bis Woche 64. d: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g wird ergänzend dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt. e: p-Wert berechnet mittels F-Test über beide Behandlungsarme und alle Subgruppenlevel zu Woche 64. Werte <0 zeigen Verbesserung des L-PF-Scores zugunsten der Intervention an. Die Ausgangswerte und Ergebnisse der weiteren Verlaufsbeobachtungen werden im Anhang 4-G dargestellt. Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Verschlechterung des L-PF aus FIBRONEER®-ILD

Studie FIBRONEER®-ILD	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund) n/N (%)	Placebo (NIN-Hintergrund) n/N (%)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle HR [95%-KI]; p-Wert[a]
Verschlechterung des L-PF			
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um ≥15 Punkte			
Zugrundeliegende ILD-Diagnose (p-Wert des Interaktionstests = **0,0385**)			
iNSIP	10/27 (37,0)	13/32 (40,6)	1,10 [0,47; 2,54]; 0,8280
IIP	13/32 (40,6)	25/46 (54,3)	0,83 [0,42; 1,64]; 0,5953
HP	21/43 (48,8)	24/38 (63,2)	0,88 [0,49; 1,60]; 0,6818
autoimmune ILD	12/43 (27,9)	10/29 (34,5)	0,68 [0,29; 1,58]; 0,3683
andere ILD	18/25 (72,0)	9/24 (37,5)	3,52 [1,55; 7,96]; **0,0026**
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um ≥15 Punkte			
Radiologische Beurteilung der chronischen PPF (p-Wert des Interaktionstests = **0,0235**)			
UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster	53/121 (43,8)	42/116 (36,2)	1,36 [0,90; 2,04]; 0,1442
andere fibrotische Muster	14/49 (28,6)	28/53 (52,8)	0,56 [0,29; 1,06]; 0,0769
a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung, Subgruppe und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster), den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes) sowie der Interaktion zwischen Behandlung×Subgruppe. Außerdem wurde das Modell mit dem jeweiligen kontinuierlichen L-PF-Score zum Ausgangswert adjustiert.			

Studie FIBRONEER®-ILD	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund) n/N (%)	Placebo (NIN-Hintergrund) n/N (%)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle HR [95%-KI]; p-Wert[a]
n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis in der Subgruppe; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten in der Subgruppe. Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

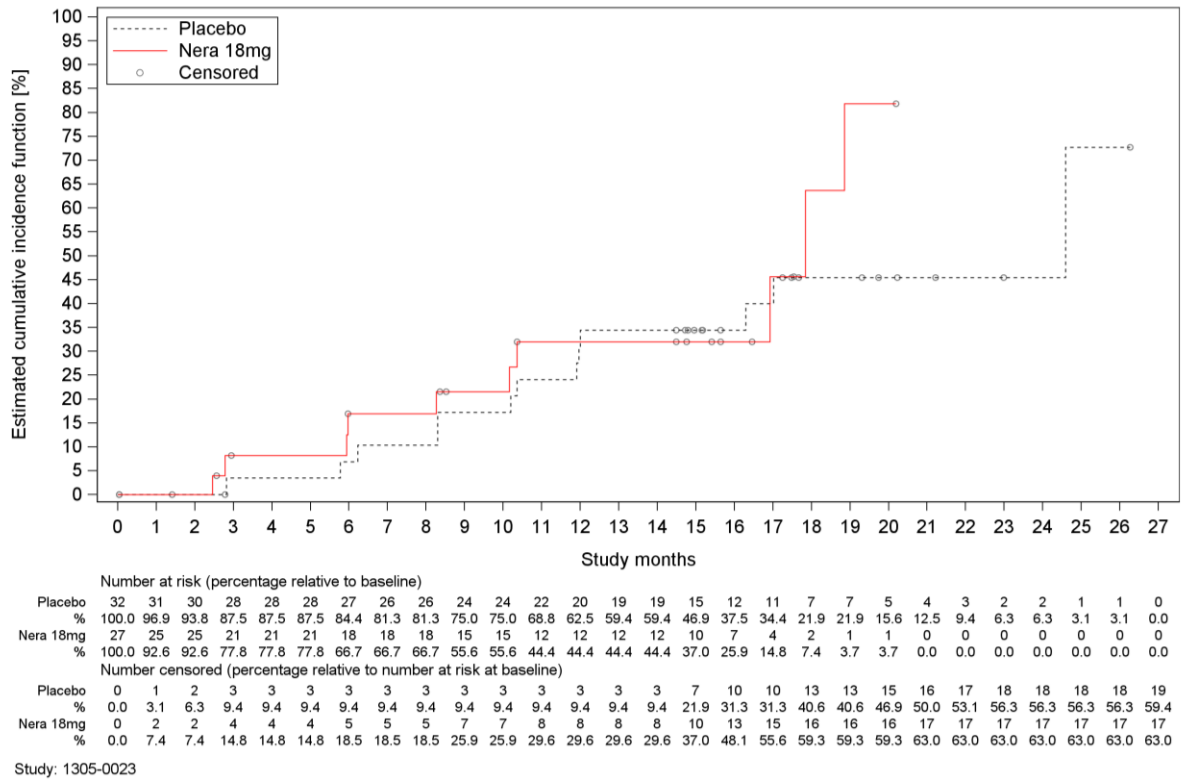
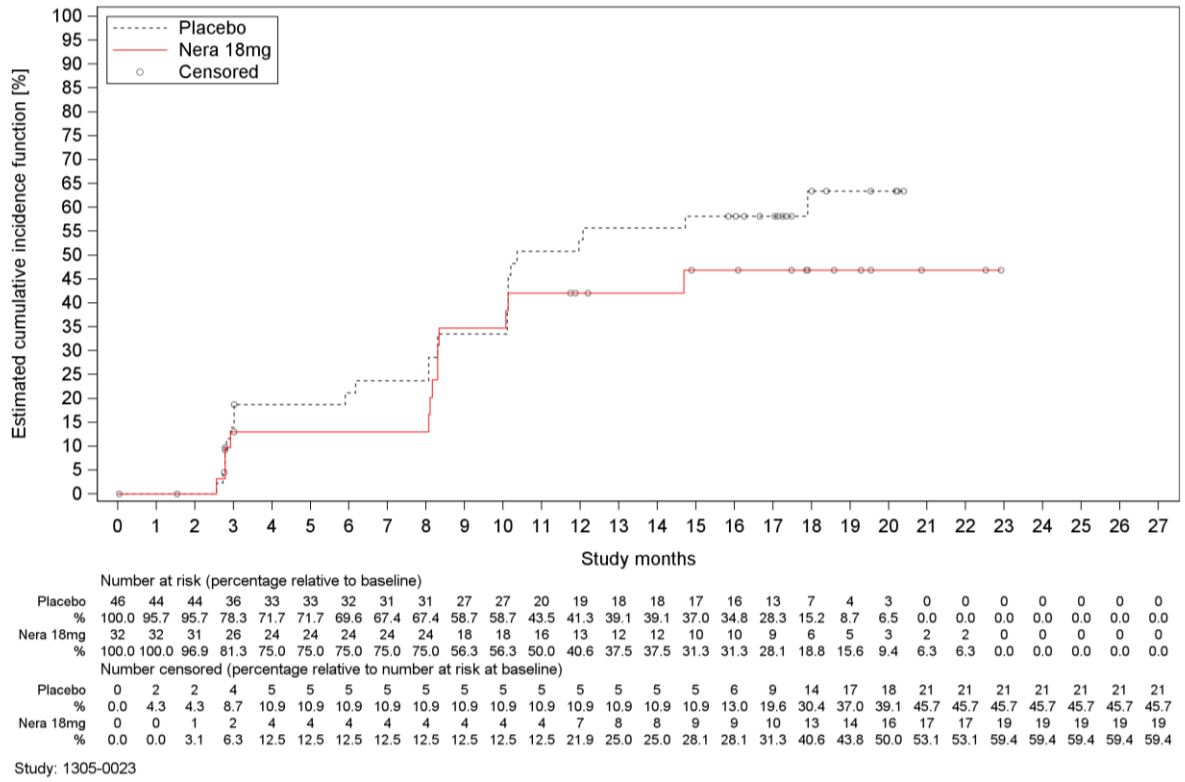


Abbildung 38: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores der Subgruppenanalyse zugrundeliegende ILD-Diagnose: iNSIP aus FIBRONEER®-ILD



Number at risk (percentage relative to baseline)

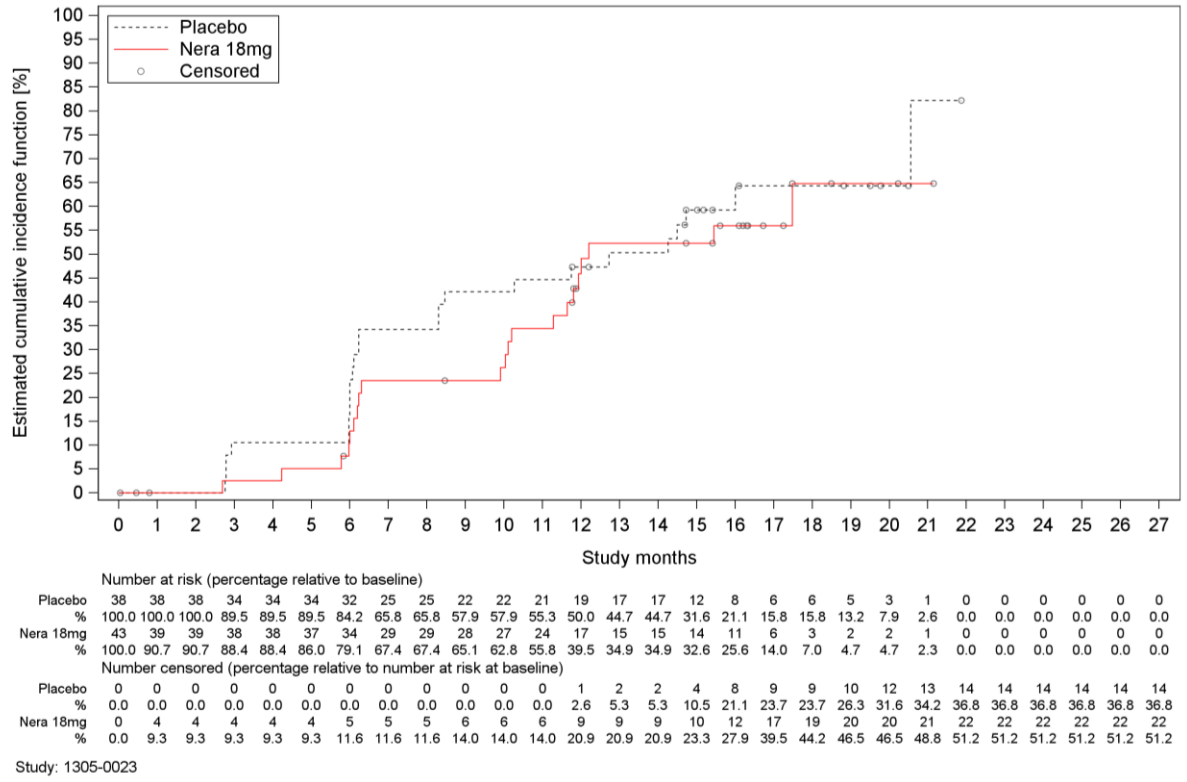
Placebo	46	44	44	36	33	33	32	31	31	27	27	20	19	18	18	17	16	13	7	4	3	0	0	0	0	0	0	0
%	100.0	95.7	95.7	78.3	71.7	71.7	69.6	67.4	67.4	58.7	58.7	43.5	41.3	39.1	39.1	37.0	34.8	28.3	15.2	8.7	6.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Nera 18mg	32	32	31	26	24	24	24	24	24	18	18	16	13	12	12	10	10	9	6	5	3	2	2	0	0	0	0	0
%	100.0	100.0	96.9	81.3	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	56.3	56.3	50.0	40.6	37.5	37.5	31.3	31.3	28.1	18.8	15.6	9.4	6.3	6.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	2	2	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	6	9	14	17	18	21	21	21	21	21	21	21
%	0.0	4.3	4.3	8.7	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	13.0	19.6	30.4	37.0	39.1	45.7	45.7	45.7	45.7	45.7	45.7	45.7
Nera 18mg	0	0	1	2	4	4	4	4	4	4	4	4	7	8	8	9	9	10	13	14	16	17	17	19	19	19	19	19
%	0.0	0.0	3.1	6.3	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	21.9	25.0	25.0	28.1	28.1	31.3	40.6	43.8	50.0	53.1	53.1	59.4	59.4	59.4	59.4	59.4

Study: 1305-0023

Abbildung 39: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores der Subgruppenanalyse zugrundeliegende ILD-Diagnose: IIP aus FIBRONEER®-ILD



Number at risk (percentage relative to baseline)

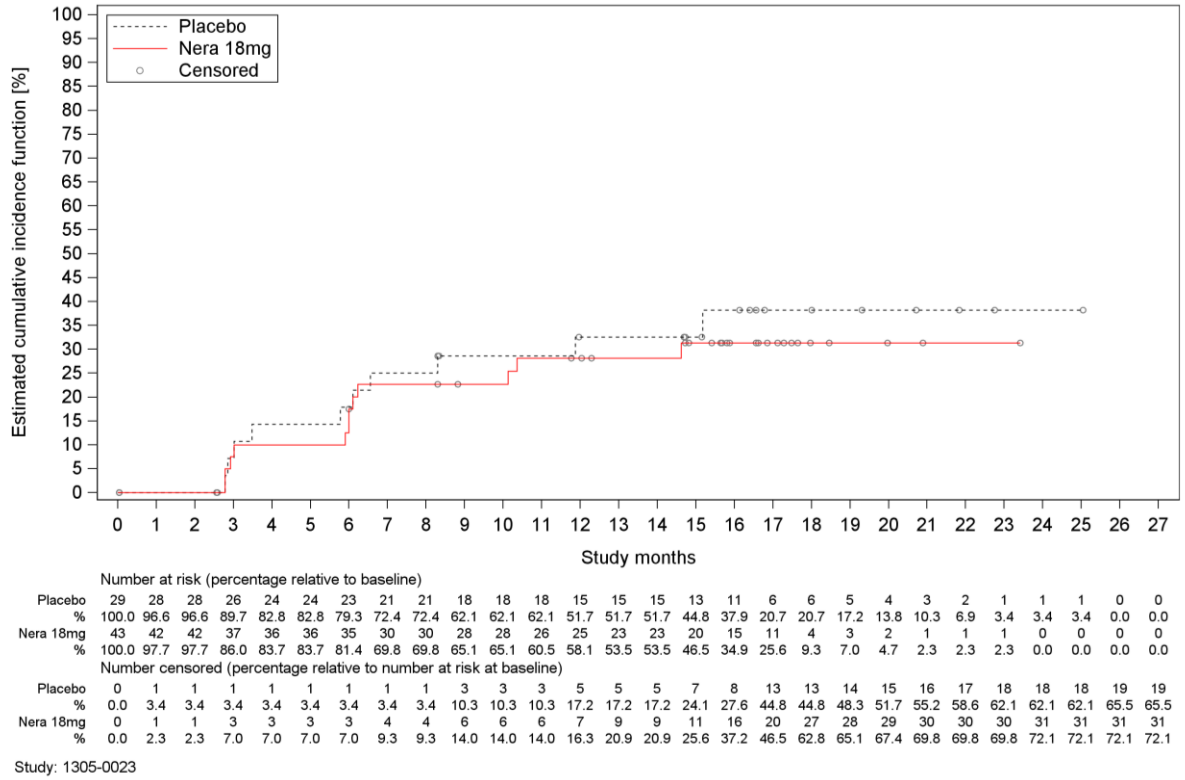
Placebo	38	38	38	34	34	34	32	25	25	22	22	21	19	17	17	12	8	6	6	5	3	1	0	0	0	0	0	0
%	100.0	100.0	100.0	89.5	89.5	89.5	84.2	65.8	65.8	57.9	57.9	55.3	50.0	44.7	44.7	31.6	21.1	15.8	15.8	13.2	7.9	2.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Nera 18mg	43	39	39	38	38	37	34	29	29	28	27	24	17	15	15	14	11	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0
%	100.0	90.7	90.7	88.4	88.4	86.0	79.1	67.4	67.4	65.1	62.8	55.8	39.5	34.9	34.9	32.6	25.6	14.0	7.0	4.7	4.7	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	4	8	9	9	10	12	13	14	14	14	14	14	14
%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6	5.3	5.3	10.5	21.1	23.7	23.7	26.3	31.6	34.2	36.8	36.8	36.8	36.8	36.8	36.8
Nera 18mg	0	4	4	4	4	4	5	5	5	6	6	6	9	9	9	10	12	17	19	20	20	21	22	22	22	22	22	22
%	0.0	9.3	9.3	9.3	9.3	9.3	11.6	11.6	11.6	14.0	14.0	14.0	20.9	20.9	20.9	23.3	27.9	39.5	44.2	46.5	46.5	48.8	51.2	51.2	51.2	51.2	51.2	51.2

Study: 1305-0023

Abbildung 40: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores der Subgruppenanalyse zugrundeliegende ILD-Diagnose: HP aus FIBRONEER®-ILD



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	29	28	28	26	24	24	23	21	21	18	18	18	15	15	15	13	11	6	6	5	4	3	2	1	1	1	0	0
%	100.0	96.6	96.6	89.7	82.8	82.8	79.3	72.4	72.4	62.1	62.1	62.1	51.7	51.7	51.7	44.8	37.9	20.7	20.7	17.2	13.8	10.3	6.9	3.4	3.4	3.4	0.0	0.0
Nera 18mg	43	42	42	37	36	36	35	30	30	28	28	26	25	23	23	20	15	11	4	3	2	1	1	1	0	0	0	0
%	100.0	97.7	97.7	86.0	83.7	83.7	81.4	69.8	69.8	65.1	65.1	60.5	58.1	53.5	53.5	46.5	34.9	25.6	9.3	7.0	4.7	2.3	2.3	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	5	5	5	7	8	13	13	14	15	16	17	18	18	18	19	19
%	0.0	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	10.3	10.3	10.3	17.2	17.2	17.2	24.1	27.6	44.8	44.8	48.3	51.7	55.2	58.6	62.1	62.1	62.1	65.5	65.5
Nera 18mg	0	1	1	3	3	3	3	4	4	6	6	6	7	9	9	11	16	20	27	28	29	30	30	30	31	31	31	31
%	0.0	2.3	2.3	7.0	7.0	7.0	7.0	9.3	9.3	14.0	14.0	14.0	16.3	20.9	20.9	25.6	37.2	46.5	62.8	65.1	67.4	69.8	69.8	69.8	72.1	72.1	72.1	72.1

Study: 1305-0023

Abbildung 41: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores der Subgruppenanalyse zugrundeliegende ILD-Diagnose: autoimmune ILD aus FIBRONEER®-ILD

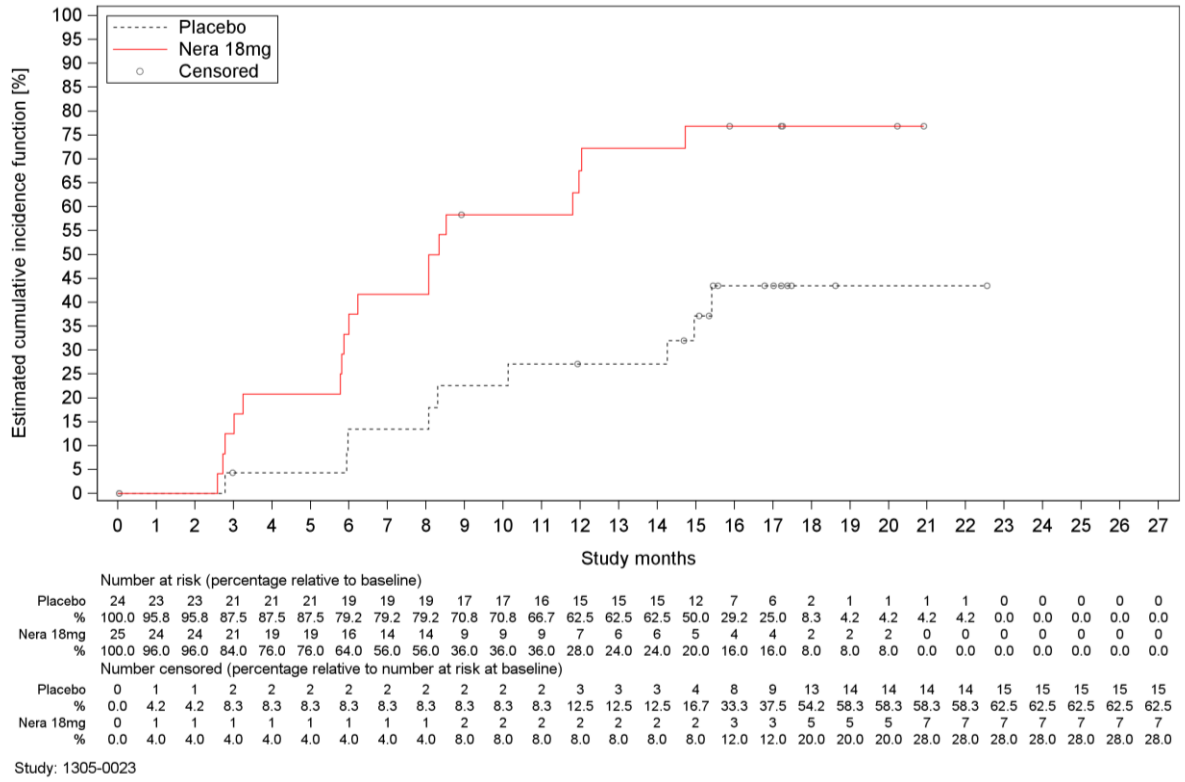


Abbildung 42: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores der Subgruppenanalyse zugrundeliegende ILD-Diagnose: andere ILD aus FIBRONEER®-ILD

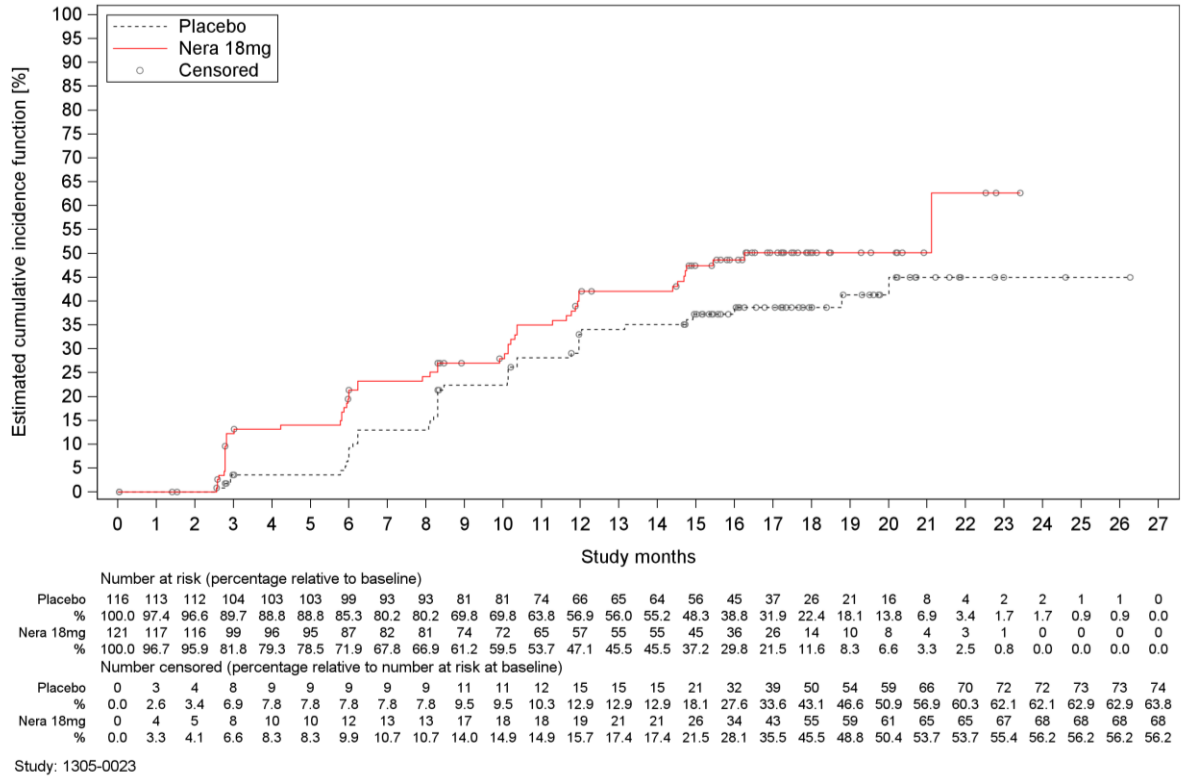


Abbildung 43: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores der Subgruppenanalyse radiologische Beurteilung der chronischen PPF: UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster aus FIBRONEER®-ILD

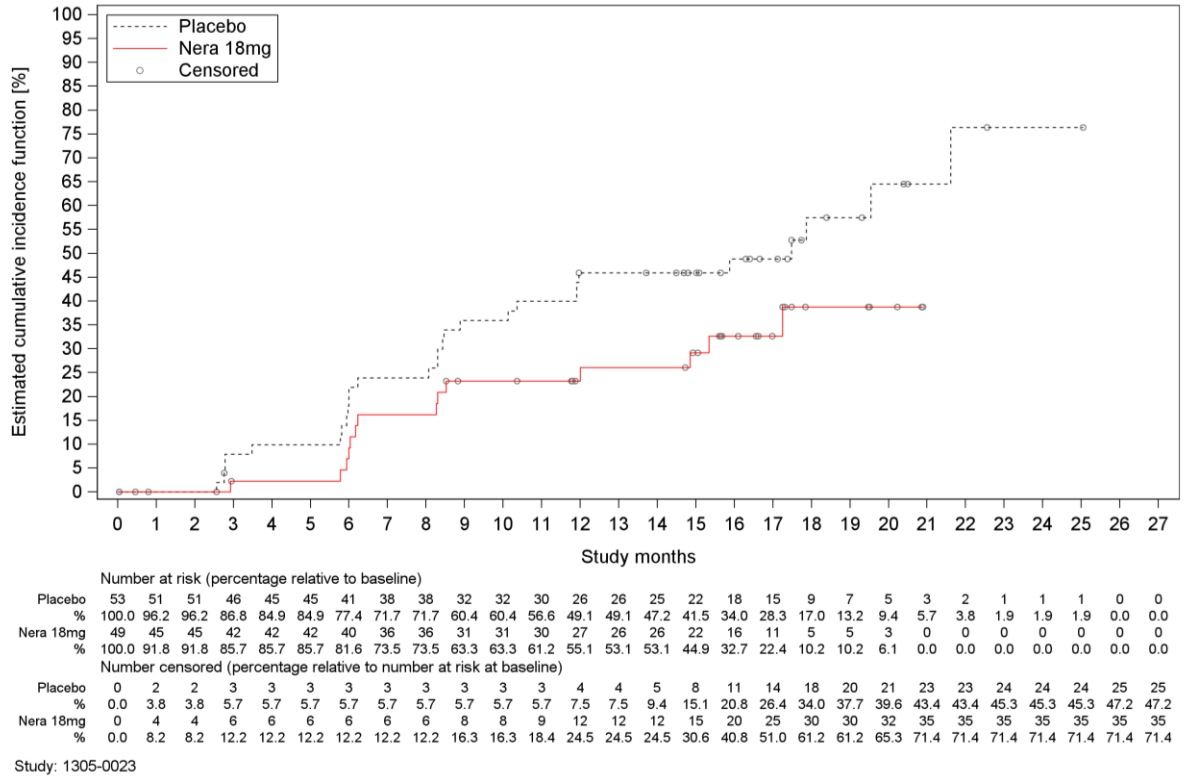


Abbildung 44: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores der Subgruppenanalyse radiologische Beurteilung der chronischen PPF: andere fibrotische Muster aus FIBRONEER®-ILD

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten UE aus FIBRONEER®-ILD

Studie FIBRONEER®-ILD	**18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund)** **n/N (%)**	**Placebo (NIN-Hintergrund)** **n/N (%)**	**Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle** **RR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**p-Wert[b]**
Gesamtraten UE					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)					
FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) (p-Wert des Interaktionstest = **0,0385[c]**)					
≤70%	43/97 (44,3)	46/95 (48,4)	0,92 [0,68; 1,24]	-4,09 [-17,81; 9,84]	0,5698
>70%	38/73 (52,1)	25/74 (33,8)	1,54 [1,05; 2,27]	18,27 [2,28; 33,01]	**0,0252**
SUE					
FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) (p-Wert des Interaktionstest = **0,0285[c]**)					
≤70%	47/97 (48,5)	54/95 (56,8)	0,85 [0,65; 1,12]	-8,39 [-21,96; 5,65]	0,2445
>70%	39/73 (53,4)	28/74 (37,8)	1,41 [0,98; 2,03]	15,59 [-0,48; 30,57]	0,0578

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie FIBRONEER®-ILD	18 mg Nerandomilast (NIN-Hintergrund) n/N (%)	Placebo (NIN-Hintergrund) n/N (%)	Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[b]
a: Für RR und OR wurden asymptotische 95%-Wald-Konfidenzintervalle berechnet, für RD Newcombe-Hybrid-Score-Konfidenzintervalle. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Placebo zu erleiden. Die Ergebnisse zum OR sind in Anhang 4-G dargestellt. b: Der p-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test berechnet. c: Der p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Test für Homogenität der RRs. n: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Subgruppe mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten in der Subgruppe. Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-88: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Zu bewertendes Arzneimittel (Nerandomilast)					
FIBRONEER®-ILD[a]	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Nerandomilast, 9 mg 18 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
FIBRONEER®-IPF	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Nerandomilast, 9 mg 18 mg

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
					vs. Placebo je 2x täglich, per os
1305-0012	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen (Teil 1) + 4 Wochen (Teil 2, nicht durchgeführt)	Nerandomilast, 18 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os Teil 1: ohne antifibrotische Hintergrund-therapie Teil 2: plus antifibrotische Hintergrund-therapie; nicht durchgeführt
1305-0013	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Nerandomilast 18 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
FIBRONEER®-SARD	nein	ja	laufend	26 Wochen	Nerandomilast 18 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
CONQUEST	nein	nein	laufend	52 Wochen	Nerandomilast 18 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Nintedanib)					
INBUILD® (1199.247)	nein[b]	ja	abgeschlossen	primäre Analyse nach 52 Wochen Verblindete Weiterbehandlung (bis max. Woche 116)	Nintedanib 150 mg vs. Placebo, je 2x täglich, per os
1199.434	nein[b]	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Nintedanib 150 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
SENSCIS (1199.214)	nein[b]	ja	abgeschlossen	primäre Analyse nach 52 Wochen Verblindete Weiterbehandlung (bis max. Woche 100)	Nintedanib 150 mg vs. Placebo, je 2x täglich, per os

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
a: Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie b: Keine Zulassungsstudie für das vorliegende bewertungsrelevante neue Anwendungsgebiet Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-88 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 11.06.2026

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-88 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-89: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Zu bewertendes Arzneimittel	
FIBRONEER®-IPF	Abweichende Patientenpopulation (idiopathische Lungenfibrose)
1305-0012	Abweichende Patientenpopulation (idiopathische Lungenfibrose) Zu kurze Studiendauer (16 Wochen)
1305-0013	Abweichende Patientenpopulation (idiopathische Lungenfibrose) Zu kurze Studiendauer (12 Wochen, danach einarmig)
FIBRONEER®-SARD	Keine Studienergebnisse (laufende Studie)
CONQUEST	Keine Studienergebnisse (laufende Studie)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
SENSCIS (1199.214)	Die Studie SENSCIS wurde an einer breiten Population von Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD durchgeführt. Die zur Diagnose einer PPF erforderlichen Progressionskriterien wurden in der Studie SENSCIS nicht systematisch erhoben. Daher ist die Studie SENSCIS zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nerandomilast gegenüber Placebo bzw. Placebo + BSC (non-AF)

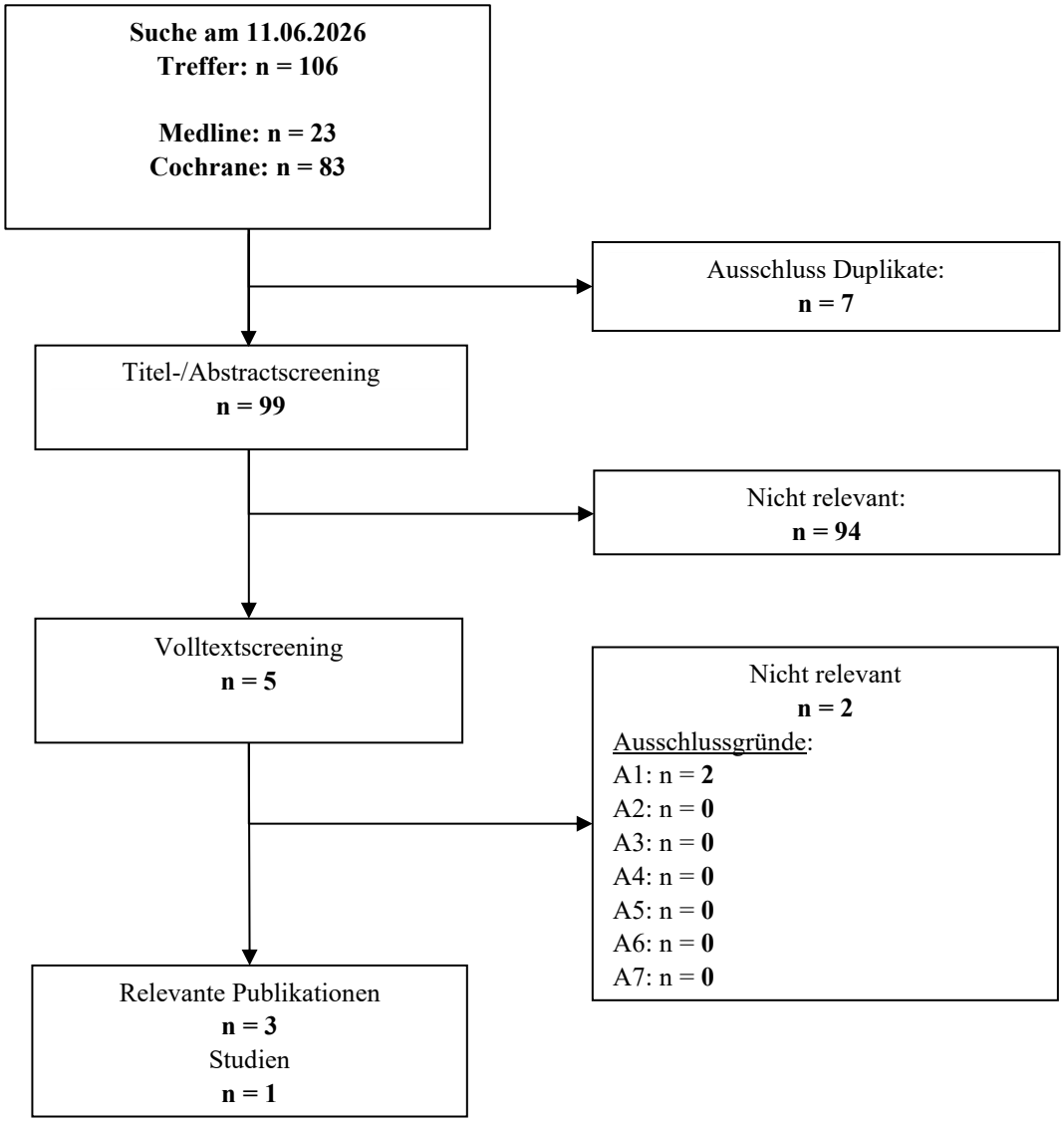


Abbildung 45: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen adjustierten indirekten Vergleich

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach Nerandomilast wurde am 11.06.2026 durchgeführt und erzielte insgesamt 106 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 7) verblieben 99 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 94 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden

fünf Treffer wurden im Volltext gesichtet. Es wurden zwei Publikation ausgeschlossen, somit verblieben drei relevante Publikation (siehe Abbildung 45).

Systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zVT Nintedanib gegenüber Placebo bzw. Placebo + BSC

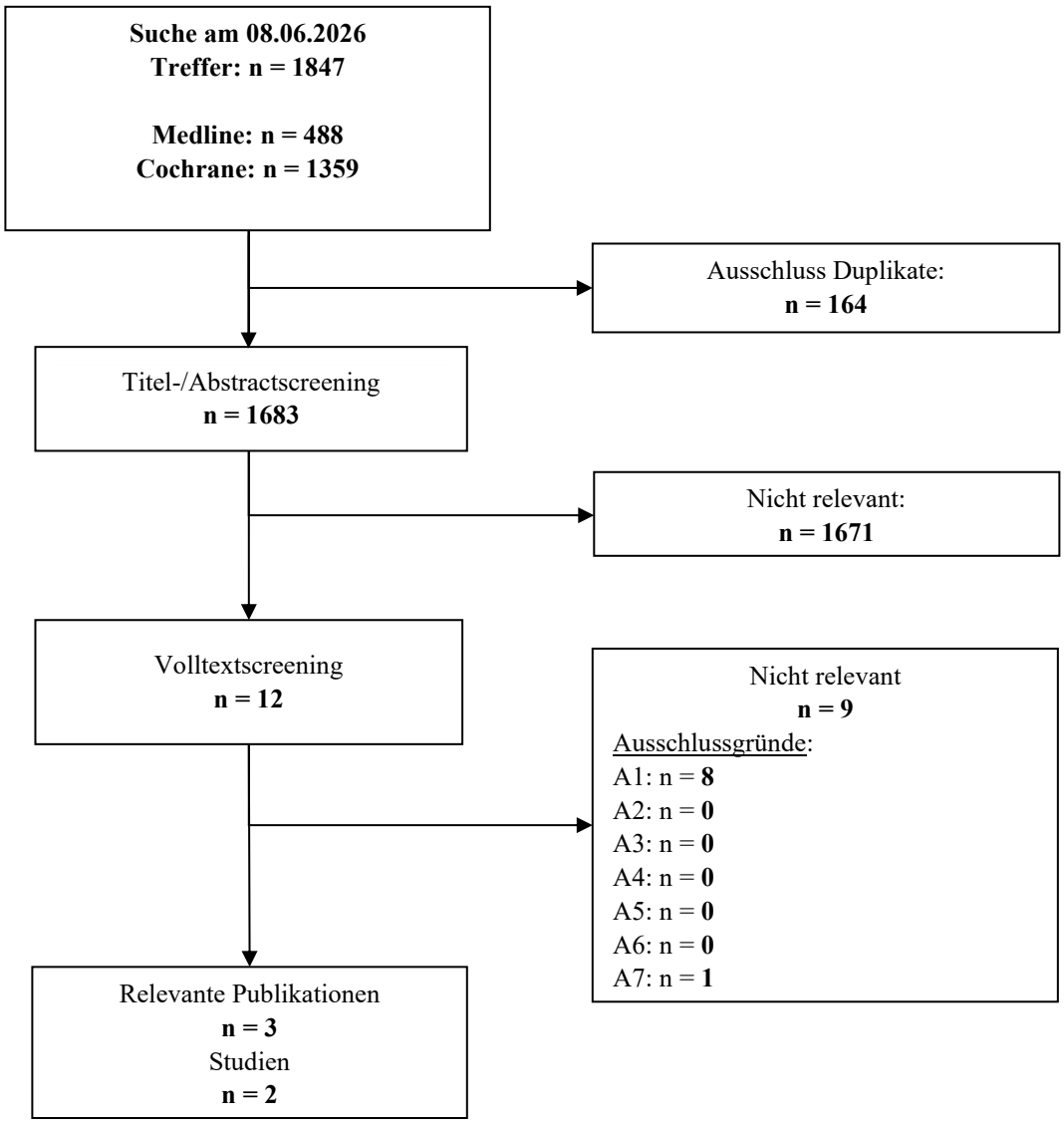


Abbildung 46: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT für einen adjustierten indirekten Vergleich
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach Nintedanib wurde am 08.06.2026 durchgeführt und erzielte insgesamt 1847 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 164) verblieben 1683 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 1671 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 12 Treffer

wurden im Volltext gesichtet. Es wurden 9 Publikationen ausgeschlossen, somit verblieben drei relevante Publikationen (siehe Abbildung 46).

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-88) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-90: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte[b] (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Zu bewertendes Arzneimittel (Nerandomilast)				
FIBRONEER®-ILD[c]	ClinicalTrials.gov (NCT05321082) [87] EU-CTR (2022-001134-11) [88] CTIS[89]	ja	nein	abgeschlossen
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Nintedanib)				
INBUILD® (1199.247)	ClinicalTrials.gov (NCT02999178) [95] EU-CTR (2015-003360-37) [96]	ja	ja	abgeschlossen
1199.434	ClinicalTrials.gov (NCT05065190) [97]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)
b: Die Suchen wurden in allen erforderlichen Registern (ClinicalTrials.gov, EU-CTR sowie CTIS) durchgeführt.
c: Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-90 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 08.06.2026 bzw. 11.06.2026.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-88*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in*

Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-91: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Zu bewertendes Arzneimittel (Nerandomilast)				
FIBRONEER®-ILD[b]	Nicht zutreffend			
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Nintedanib)				
INBUILD®	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2020-08-15-D-568) [28] IQWiG Nutzenbewertung (A20-71) [6] IQWiG Addendum (A20-124) [98] Beschlusstext [3] Tragende Gründe zum Beschluss [29]	ja	ja	ja
1199.434	Nicht zutreffend.			

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
b: Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-91 *hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung

nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 08.06.2026.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-92: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Zu bewertendes Arzneimittel (Nerandomilast), placebokontrolliert						
FIBRONEER®-ILD[e]	ja	ja	nein	ja [90]	ja [87-89]	ja [91-93]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Nintedanib), placebokontrolliert						
INBUILD®	nein	ja	nein	ja [99]	ja [95, 96]	ja [3, 6, 98, 100-102]
1199.434	nein	ja	nein	ja [103]	ja [97]	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. e: Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche konnte für Patientinnen und Patienten mit PPF, die mit Nerandomilast behandelt wurden, gemäß den in Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-4 festgelegten Kriterien die dreiarmige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III Studie FIBRONEER®-ILD identifizieren.

Die systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche konnte für Patientinnen und Patienten mit PPF, die mit Nintedanib behandelt wurden, gemäß den in Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-5 festgelegten Kriterien die doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III Studien INBUILD® und 1199.434 identifizieren. Die INBUILD®-Studie wurde bereits im Rahmen der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet anderer chronischer PF-ILD[29] bei Erwachsenen bewertet [3].

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

[29] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet [1].

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen

In der Studie FIBRONEER®-ILD haben 57% der Patientinnen und Patienten zu Behandlungsbeginn keine antifibrotische Therapie mit Nintedanib erhalten. Ergänzend wird ein adjustierter indirekter Vergleich von Nerandomilast gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Nintedanib durchgeführt. Mit den Studien INBUILD® und 1199.434 liegen hierfür zwei geeignete RCT vor, in denen Nintedanib gegenüber BSC/Placebo verglichen wird. Die Charakteristika der in den indirekten adjustierten Vergleich eingehenden Studien wird nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-93: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den indirekten Vergleich

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nerandomilast)						
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	Siehe Tabelle 4-14	Siehe Tabelle 4-14	Nerandomilast 9 mg[a]: 2x täglich, per os N=393 Nerandomilast 18 mg[a]: 2x täglich, per os N=392, davon non-AF (N=220) Placebo: 2x täglich, per os N=393, davon non-AF (N=222)	Siehe Tabelle 4-14	Siehe Tabelle 4-14	Siehe Tabelle 4-14
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nintedanib)						
INBUILD®	zweiarmig, randomisiert (1:1), doppelblind, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥18 Jahre) mit	Nintedanib 150 mg 2x täglich, per os N=332 Placebo: 2x täglich, per os N=331	52 Woche *Follow-up:* 28 Tage nach Beendigung der Therapie Einzelne Patienten konnten bis zu 100 Wochen in der Studie verbleiben.	153 Studienzentren in 15 Ländern (Argentinien, Belgien, Kanada, Chile, China, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Polen, Russische Föderation,	Primärer Endpunkt: • Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) Wesentliche sekundäre Endpunkte: • Zeit bis zum Tod,

	chronischer PF-ILD[30], die mindestens eines der Kriterien innerhalb der letzten 24 Monate erfüllten: • FVC-Abnahme von ≥10% des Sollwertes • FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome • FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax • Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax	Südkorea, Spanien, UK, USA) 02/2017 – 08/2019	unabhängig von der Ursache • Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod • Veränderung des K-BILD-Gesamtscores <u>Weitere Endpunkte (im indirekten Vergleich betrachtet):</u> • Veränderung des EQ-5D VAS-Scores • UE

[30] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet [1].

1199.434	zweiarmig, randomisiert (2:1), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, national, Phase-III	Erwachsene (≥18 Jahre) mit chronischer ILD mit progressivem Phänotyp, die Merkmale einer diffusen fibrosierenden Lungenerkrankung mit einem Ausmaß von >10% im HRCT aufweisen und deren Lungenfunktion, Atemwegsbeschwerden und Thorax-Bildgebung trotz Behandlung mit nicht zugelassenen Medikamenten verschlechtert haben.	Nintedanib: 150 mg 2x täglich, per os N=54 Placebo: 2x täglich, per os N=27	52 Wochen *Follow-up:* sieben Tage nach Beendigung der Therapie	16 Studienzentren in China 24. Dezember 2021 – 07. Mai 2024	Primärer Endpunkt: • Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) Weitere Endpunkte (im indirekten Vergleich betrachtet): • Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation • Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache • UE

a: Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die Dosierung 18 mg bewertungsrelevant, weshalb die Dosierung 9 mg im Weiteren nicht betrachtet wird.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den indirekten Vergleich

Studie	**Intervention**	**Placebo**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nerandomilast)			
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	Nerandomilast 18 mg 2x täglich, per os	Placebo 2x täglich, per os	Die Studienteilnehmer erhielten Nerandomilast 18 mg bzw. Placebo als zwei Filmtabletten. Die Einnahme erfolgte zweimal täglich oral. Die Patienten sollten die Studienmedikation vollständig mit einem Glas Wasser (~250 ml) einnehmen und ein Dosierungsintervall von zwölf Stunden einhalten. Die Patienten sollten die Studienmedikation immer zur selben Tageszeit (±30 Minuten), idealerweise zwischen 6:00 – 11:00 Uhr am Morgen und zwischen 18:00 – 23:00 Uhr am Abend einnehmen. Eine vergesse Dosis sollte übersprungen werden, wenn bis zur nächsten Dosiseinnahme weniger als acht Stunden liegen.
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nintedanib)			
INBUILD®	Nintedanib 150 mg 2x täglich per os	Placebo 2x täglich per os	Studienteilnehmer erhielten Nintedanib als Soft-Gelatine-Kapsel kontinuierlich in einer Dosis von 150 mg zweimal täglich. Placebo wurde ebenfalls als Soft-Gelatine-Kapsel zweimal täglich verordnet. Die Einnahme sollte mit einem Glas Wasser (ca. 250 ml) in einem Intervall von zwölf Stunden, wenn möglich täglich zur gleichen Zeit, erfolgen (morgens zwischen 6.00 Uhr und 11.00 Uhr und abends zwischen 18.00 Uhr und 23.00 Uhr). Zur Vermeidung von Magenproblemen sollte die Einnahme nach dem Essen erfolgen. Beim Auftreten bestimmter UE konnte eine Dosisreduktion auf 100 mg 2x täglich oder eine Unterbrechung der Therapie erwogen werden. Bei therapieassoziierten UE sollte die Re-Initiierung nach ≤4 Wochen erfolgen (reduzierte Dosis von 100 mg 2x täglich empfohlen); bei nicht-therapieassoziierten UE sollte die Re-Initiierung nach ≤8 Wochen erfolgen (volle Dosis von 150 mg 2x täglich möglich). Eine Re-Eskalation auf 150 mg war bei Besserung der Beschwerden durch die UE innerhalb

			von vier Wochen nach Initiierung der reduzierten Dosis zulässig. Im Falle einer erheblichen Toxizität oder wenn auch eine reduzierte Dosis nicht toleriert wurde, sollte die Therapie abgebrochen und nicht wieder aufgenommen werden.
1199.434	Nintedanib 150 mg 2x täglich per os	Placebo 2x täglich per os	Studienteilnehmer erhielten Nintedanib als Soft-Gelatine-Kapsel kontinuierlich in einer Dosis von 150 mg zweimal täglich. Placebo wurde ebenfalls als Soft-Gelatine-Kapsel zweimal täglich verordnet. Die Einnahme sollte mit einem Glas Wasser (ca. 250 ml) in einem Intervall von zwölf Stunden, wenn möglich täglich zur gleichen Zeit, erfolgen (morgens zwischen 6.00 Uhr und 11.00 Uhr und abends zwischen 18.00 Uhr und 23.00 Uhr). Zur Vermeidung von Magenproblemen sollte die Einnahme nach dem Essen erfolgen. Beim Auftreten bestimmter UE konnte eine Dosisreduktion auf 100 mg 2x täglich erwogen werden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-95: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	FIBRONEER®-ILD (non-AF)		INBUILD®		1199.434	
Gruppe	**18 mg Neran-domilast**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	**N=220**	**N=222**	**N=332**	**N=331**	**N=54**	**N=27**
Demografie						
Geschlecht (n (%))						
männlich	111 (50,5)	116 (52,3)	179 (53,9)	177 (53,5)	26 (48,1)	11 (40,7)
weiblich	109 (49,5)	106 (47,7)	153 (46,1)	154 (46,5)	28 (51,9)	16 (59,3)
Alter (Jahre)						
MW (SD)	65,5 (10,2)	66,2 (10,8)	65,2 (9,7)	66,3 (9,8)	63,8 (8,4)	65,8 (8,4)
Alter, n (%)						
<65 Jahre	88 (40,0)	83 (37,4)	139 (41,9)	121 (36,6)	25 (46,3)	9 (33,3)
≥65 Jahre	132 (60,0)	139 (62,6)	193 (58,1)	210 (63,4)	29 (53,7)	18 (66,7)
Körpergewicht (kg)						
MW (SD)	70,35 (15,64)	70,45 (17,87)	76,9 (16,9)	77,0 (18,0)	64,74 (11,14)	65,73 (14,32)
BMI (kg/m^2)						
MW (SD)	26,216 (5,078)	26,263 (5,181)	28,1 (5,1)	28,4 (5,5)	24,37 (2,92)	25,57 (4,49)
Region (n (%))						
Europa	53 (24,1)	40 (18,0)	154 (46,4)	147 (44,4)	0	0
Asien	107 (48,6)	106 (47,7)	79 (23,8)	76 (23,0)	54 (100)	27 (100)
Kanada und USA	17 (7,7)	30 (13,5)	67 (20,2)	69 (20,8)	0	0
Rest der Welt	43 (19,5)	46 (20,7)	32 (9,6)	39 (11,8)	0	0
Raucherstatus (n (%))						
Nichtraucher	114 (51,8)	123 (55,4)	163 (49,1)	162 (48,9)	40 (74,1)	21 (77,8)
Ex-Raucher	98 (44,5)	94 (42,3)	166 (50,0)	160 (48,3)	14 (25,9)	6 (22,2)
Raucher	8 (3,6)	5 (2,3)	3 (0,9)	9 (2,7)	0	0
Krankheitsspezifische Charakteristika						
FVC-Ausgangswert						
ml, MW (SD)	2.354,0 (715,0)	2.264,1 (739,8)	2.340,07 (740,19)	2.321,15 (727,97)	2.463,26 (710,85)	2.166,04 (597,28)
% des Sollwertes, MW (SD)	72,35 (15,76)	70,13 (16,03)	68,7 (16,0)	69,3 (15,2)	80,26 (19,61)	74,74 (13,60)
DL_{CO} (% des Sollwertes)						
n MW (SD)	218 52,52 (17,09)	221 52,38 (16,50)	326 44,4 (11,9)	328 47,9 (15,0)	k.A.	k.A.

Studie	FIBRONEER®-ILD (non-AF)		INBUILD®		1199.434	
Gruppe	**18 mg Neran-domilast**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	**N=220**	**N=222**	**N=332**	**N=331**	**N=54**	**N=27**
Zeit seit ILD-Diagnose (Jahre)						
MW (SD)	4,04 (4,19)	3,94 (3,63)	3,7 (3,8)	3,9 (3,7)	3,15 (3,54)	2,49 (2,28)
Radiologische Beurteilung der PPF/PF-ILD (n (%))						
UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster	154 (70,0)	158 (71,2)	206 (62,0)	206 (62,2)	45 (83,3)	23 (85,2)
andere fibrotische Muster	66 (30,0)	64 (28,8)	125 (37,7)	124 (37,5)	9 (16,7)	4 (14,8)
nicht auswertbar	0	0	1 (0,3)[b]	1 (0,3)[b]	0	0
Zugrundeliegende ILD-Diagnose (n (%))						
iNSIP	55 (25,0)	40 (18,0)	64 (19,3)	61 (18,4)	11 (20,4)	7 (25,9)
unklassifizierbare IIP	40 (18,2)	36 (16,2)	64 (19,3)	50 (15,1)	2 (3,7)	3 (11,1)
HP/EEA/allergische Alveolitis	30 (13,6)	39 (17,6)	84 (25,3)	89 (26,9)	1 (1,9)	0
Autoimmun-ILD	70 (31,8)[c]	71 (32,0)[c]	82 (24,7)[c]	88 (26,6)[c]	34 (63,0)	12 (44,4)
andere ILD	25 (11,4)[d]	36 (16,2)[d]	38 (11,4)[d]	43 (13,0)[d]	6 (11,1)	5 (18,5)

a: Anzahl Studienteilnehmer im FAS/TS (alle randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studien-medikation eingenommen haben).
b: Patientinnen und Patienten, deren radiologische Beurteilung nicht auswertbar war, wurden bei der Randomisierung dem Stratum „anderes radiologisches Muster“ zugeordnet
c: Zusammenfassung der folgenden ILD-Diagnosen: RA-ILD, MCTD-ILD, SSc-ILD und andere fibrosierende ILD-Entitäten
d: Zusammenfassung der folgenden ILD-Diagnosen: Sarkoidose, Expositions-assoziierte ILD und andere fibrosierende ILD-Entitäten

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-96: Disposition der eingeschlossenen Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	FIBRONEER®-ILD (non-AF)		INBUILD®		1199.434	
Gruppe	**18 mg Neran-domilast**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	**N=220**	**N=222**	**N=332**	**N=331**	**N=54**	**N=27**
Studienabbrecher (inkl. Todesfälle) (n (%))						
bis Wochen 52	12 (5,5)	25 (11,3)	18 (5,4)	20 (6,0)	10 (18,5)	5 (18,5)
Gesamtstudiendauer	22 (10,0)	42 (18,9)	68 (20,5)	71 (21,5)	[b]	[b]
Therapieabbrecher (n (%))						
bis Wochen 52	37 (16,8)	49 (22,1)	80 (24,1)	49 (14,8)	22 (40,7)	7 (25,9)
Gesamtstudiendauer	57 (25,9)	75 (33,8)	114 (34,3)	100 (30,2)	[b]	[b]

a: Anzahl der Studienteilnehmer im Randomised Set (alle randomisierten Studienteilnehmer).
b: Die Studie 1199.434 hatte eine Gesamtstudiendauer von 52 Wochen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-97: Behandlungs- und Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	**FIBRONEER®-ILD (non-AF)**		**INBUILD®**		**1199.434**	
Gruppe	**18 mg Neran-domilast**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	**N=220**	**N=222**	**N=332**	**N=331**	**N=54**	**N=27**
Behandlungsdauer (Monate)						
MW (SD)	15,5 (5,7)	15,1 (5,6)	15,6 (7,2)	16,8 (5,8)	7,9 (5,1)	9,8 (3,9)
Median (Min-Max)	16,8 (0,6-25,4)	16,3 (0,7-24,6)	17,4 (0,0-27,7)	17,4 (0,3-26,6)	11,9 (0,1-13,2)	11,9 (0,5-12,3)
Beobachtungsdauer (Monate)						
MW (SD)	17,3 (3,9)	16,8 (4,3)	18,7 (4,3)	18,6 (4,2)	11,34 (2,44)	11,62 (1,69)
Median (Min-Max)	17,7 (0,8-25,4)	17,4 (1,2-26,1)	18,6 (0,5-27,8)	18,4 (2,0-27,0)	12,20 (3,1-13,6)	12,20 (5,9-13,0)

a: Anzahl Studienteilnehmer im Treated Set (alle randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studien-medikation eingenommen haben).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.1.2.1.1 Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nerandomilast

Studiendesign der Studie FIBRONEER®-ILD

Angaben zum Studiendesign und Eignung der Studie FIBRONEER®-ILD, der Übertragbarkeit der Studie FIBRONEER®-ILD auf den deutschen Versorgungskontext sowie zu den Folgetherapien können Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden.

Im Unterschied zu den Patientinnen und Patienten mit antifibrotischer Hintergrundtherapie bestand zusätzlich für Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Therapie zu Behandlungsbeginn frühestens nach den ersten zwölf Wochen der Behandlungsphase im Fall einer medizinisch relevanten Verschlechterung und/oder einer akuten Exazerbation nach ärztlicher Maßgabe in beiden Studienarmen die Möglichkeit einer Aufnahme einer Behandlung mit Nintedanib.

Patientencharakteristika der Studie FIBRONEER®-ILD

Die Darstellung der Patientencharakteristika erfolgt in diesem Abschnitt für Patientinnen und Patienten der Studie FIBRONEER®-ILD, die keine antifibrotische Hintergrundtherapie erhielten. Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studien waren zwischen den beiden Behandlungsarmen (Nerandomilast und Placebo) vergleichbar (Tabelle 4-95).

Umsetzung des Brückenkomparators BSC/Placebo in der Studie FIBRONEER®-ILD

Hinsichtlich der im Rahmen der Studie möglichen Behandlungsoptionen ist die Studie FIBRONEER®-ILD geeignet, um einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Nintedanib ergänzend zu ermöglichen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Der Anteil an Studienabbrechern ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie lag bis Woche 52 im Nerandomilast-Arm bei 5,5%, im Vergleich dazu lag der Anteil im Placebo-Arm bei 11,3%. Während der Gesamtstudiendauer betrug der Anteil im Nerandomilast-Arm 10,0% und im Placebo-Arm 18,9% (Tabelle 4-96).

Der Anteil an Therapieabbrechern ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie betrug bis Woche 52 im Nerandomilast-Arm 16,8% und im Placebo-Arm 22,1% und während der Gesamtstudiendauer lag der Anteil bei 25,9% im Nerandomilast-Arm und bei 33,8% im Placebo-Arm (Tabelle 4-96). Die mediane Behandlungsdauer bzw. Beobachtungsdauer war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-97).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie FIBRONEER®-ILD

Hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Studie FIBRONEER®-ILD geeignet, um einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Nintedanib ergänzend zu ermöglichen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.4).

4.3.2.1.2.1.2 Studie INBUILD® (Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nintedanib)

Studiendesign der Studie INBUILD®

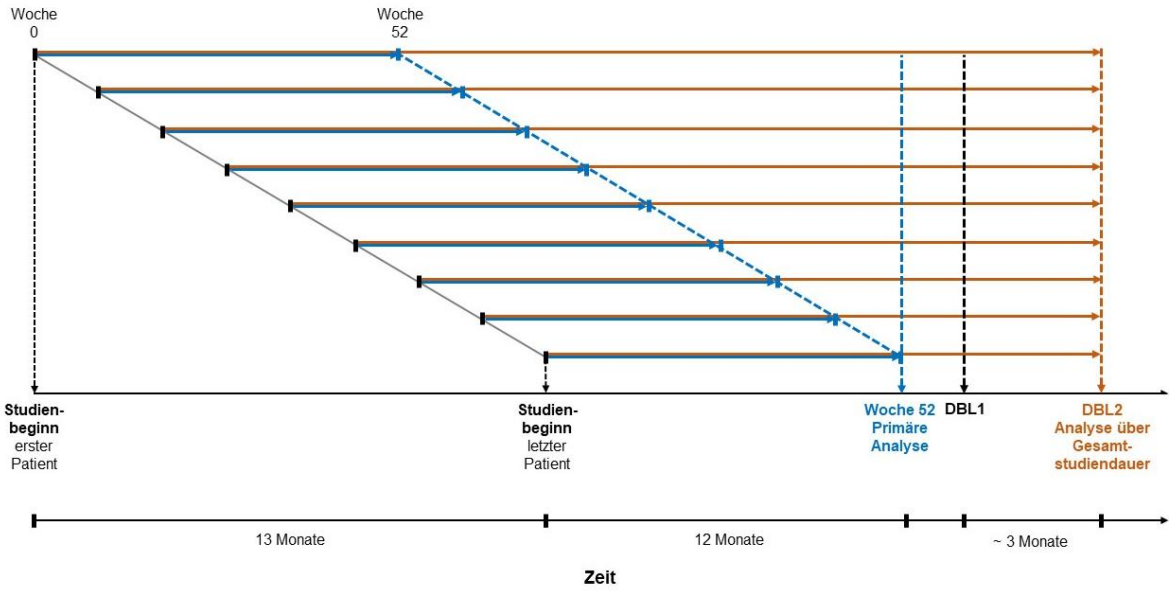
Bei der INBUILD® Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von 150 mg Nintedanib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit chronischer PF-ILD[31]. Einzuschließende Patienten mussten trotz patientenindividueller Behandlung mit in der klinischen Praxis eingesetzten Medikamenten zur Behandlung der ILD eine durch einen Arzt diagnostizierte ILD (aber keine IPF) mit Merkmalen einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung (retikuläre Anomalie mit Traktionsbronchiektasien mit oder ohne Wabenstruktur) von >10% in einer HRCT, die ≤24 Monate vor dem Screening durchgeführt und zentral überprüft wurde, aufweisen. Dabei mussten die Patienten mindestens eines der folgenden Merkmale einer chronischen PF-ILD[32] erfüllen:

- FVC-Abnahme von ≥10% des Sollwertes

[31] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet [1].
[32] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet [1].

- FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome
- FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax
- Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax

Die weiteren Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) von 30-80% des Sollwertes und eine FVC von ≥45% des Sollwertes bei Studienbeginn. Es wurden 663 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Nintedanib bzw. Placebo randomisiert (Stratifizierung nach HRCT-Muster). Alle randomisierten Patienten wurden im Rahmen der Studie behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen bis maximal drei Monate nachdem der letzte Studienteilnehmer die Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte (Abbildung 47).



Quelle: modifiziert nach [99]

Abbildung 47: Studiendesign der INBUILD® Studie

Die primäre Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte war gemäß dem TSAP nach 52 Wochen geplant. Die Studienteilnehmer verblieben weiter in der Studie, bis der letzte randomisierte Teilnehmer die gemäß dem Protokoll vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte. Auch Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig beendet hatten, wurden angehalten in der Studie zu verbleiben und alle Visiten bis zum Studienende zu besuchen. Nachdem der letzte Studienteilnehmer die Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, wurde ein Datenschnitt (DBL1) durchgeführt. Die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen dieses Datenschnitts waren Grundlage für die Entscheidung zur Initiierung der unverblindeten einarmigen INBUILD®-ON Studie. Nach Durchführung der Abschlussvisiten mit allen Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie waren, wurde

ein weiterer, finaler Datenschnitt (DBL2) durchgeführt; dieser fand drei Monaten nach DBL1 statt. Durch die Beendigung der Studie zu dem Zeitpunkt drei Monate nachdem der letzte randomisierte Patient die letzte Visite zu Woche 52 hatte, hatten nicht alle Patienten dieselbe Beobachtungsdauer. Bei Endpunkten für die weniger als 5% der Studienteilnehmer mit dem entsprechenden Ereignis beobachtet wurden, wurden lediglich die Häufigkeiten berichtet.

Im Anschluss konnten die Teilnehmer, die bei Abschluss von INBUILD® die Studie nicht vorzeitig abgebrochen hatten, in die unverblindete einarmige Studie INBUILD®-ON wechseln und dort mit Nintedanib weiterbehandelt werden. Von den 449 Patienten, die die Behandlung in der INBUILD® Studie wie geplant beendeten (218 Patienten des Nintedanib-Arms und 231 Patienten des Placebo-Arms), wechselten 431 (96%) Patienten in die INBUILD®-ON Studie (209 aus dem Nintedanib-Arm und 222 aus dem Placebo-Arm).

Im Interventionsarm erhielten die Patienten Nintedanib in einer kontinuierlichen Dosierung von 150 mg zweimal täglich zur Einnahme (per os) im Abstand von zwölf Stunden und nach einer Mahlzeit. Im Falle des Auftretens intolerabler UE wurde eine Dosisreduktion auf 100 mg oder eine Therapieunterbrechung erwogen. Bei therapieassoziierten UE sollte die Re-Initiierung der Therapie nach spätestens vier Wochen erfolgen, wobei eine reduzierte Dosis von 100 mg zweimal täglich empfohlen wurde; bei nicht-therapieassoziierten UE sollte die Re-Initiierung der Therapie nach spätestens acht Wochen mit der vor Aussetzen der Therapie eingenommenen Dosis erfolgen. Eine Dosis-Re-Eskalation auf 150 mg war bei Besserung der Beschwerden durch die UE innerhalb von vier Wochen nach Initiierung der reduzierten Dosis zulässig. Im Falle fortbestehender intolerabler UE bei einer Dosis von 100 mg sowie bei starker Toxizität bei einer Dosis von 150 mg wurde eine dauerhafte Therapieunterbrechung erwogen. Im Placebo-Arm erhielten die Studienteilnehmer ein äußerlich nicht unterscheidbares Placebopräparat im gleichen Gabe- und Zeitintervall. An die Behandlungsphase schloss sich eine 28-tägige Nachbeobachtungsphase an.

Der primäre Endpunkt war die *jährliche FVC-Abnahme* (ml/Jahr), ein Maß für den Krankheitsverlauf. Die Main-sekundären Endpunkte umfassten die *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores* vom Ausgangswert bis Woche 52, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit ILD erfasst sowie die *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* und die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod*, welche ebenfalls als Maß für den Krankheitsverlauf anzusehen sind.

Weitere im Folgenden im indirekten Vergleich betrachtete Analysen (Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 52) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. des allgemeinen Gesundheitszustandes wurden anhand des Fragebogens EQ-5D-5L durchgeführt.

Die Studie fand in einem Zeitraum von Februar 2017 bis August 2019 statt und wurde in 153 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt, davon acht Länder in Europa, zwei Länder in Südamerika, drei Länder in Asien sowie USA und Kanada.

Patientencharakteristika der INBUILD® Studie

Die Behandlungsgruppen (Nintedanib und Placebo) der Studie waren hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika vergleichbar (siehe Tabelle 4-95).

Umsetzung des Brückenkomparators BSC/Placebo in der Studie INBUILD®

Grundsätzlich stand allen Patienten in beiden Armen der Studie eine Therapie nach Ermessen des Arztes zur Linderung der Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität zur Verfügung.

Insgesamt bestanden in der Studie INBUILD® nur wenige Einschränkungen im Spektrum der für Patientinnen und Patienten verfügbaren Wirkstoffe (Azathioprin, Cyclosporin, Tacrolimus, Rituximab, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil, orale Kortikosteroide einer Dosis über >20 mg/d sowie experimentelle Therapien). Im Falle einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung konnten diese Wirkstoffe nach Abschluss der Visite zu Monat sechs (Visite 7) mit Ausnahme von experimentellen Therapien nach Ermessen des Arztes verabreicht werden. Bei Auftreten einer akuten Exazerbation stand den Patienten jegliche Therapieoption nach Ermessen des Arztes zur Verfügung. Unter den Wirkstoffen mit Einschränkungen weisen lediglich einige Kortikosteroide eine Zulassung im Anwendungsgebiet der interstitiellen Lungenerkrankungen auf (z. B. Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison). Diese und weitere Kortikosteroide konnten grundsätzlich bis zu einer Dosis von 20 mg/d verabreicht werden. Die Wirkstoffe Azathioprin, Cyclosporin, Tacrolimus, Rituximab, Cyclophosphamid und Mycophenolat-Mofetil sind nicht zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen zugelassen. Vor diesem Hintergrund ist durch die limitierte Verfügbarkeit dieser Wirkstoffe in der Studie nicht von einer Einschränkung relevanter Therapieoptionen zur Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung auszugehen.

Die größte Gruppe an Patientinnen und Patienten mit einer der PPF zugrundeliegenden Erkrankung in der Studie INBUILD® stellen Patientinnen und Patienten mit Autoimmunerkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen (z. B. Rheumatoide Arthritis, Mischkollagenose, Systemische Sklerose, Systemischer Lupus Erythematodes, Sjögren Syndrom). Für diese Patientinnen und Patienten, insbesondere für solche mit Rheumatoider Arthritis, werden in der klinischen Praxis auch die oben genannten Wirkstoffe, zu welchen Einschränkungen in der INBUILD® Studie bestanden, eingesetzt. Die Einschlusskriterien der INBUILD® Studie sahen vor, dass Patientinnen und Patienten mit einer Grunderkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen, die anhand dieser Wirkstoffe gut zu behandeln waren, nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Dies hat zur Folge, dass in der INBUILD® Studie keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für welche diese Wirkstoffe zum Zeitpunkt der Beurteilung einen relevanten Therapiebestandteil zur Behandlung der Kollagenose dargestellt hatte. Im Gegenzug standen den Patientinnen und Patienten alle übrigen Antirheumatika (darunter auch biologische wie nicht-biologische DMARD) über den gesamten Studienverlauf zur Verfügung. Grundsätzliche Voraussetzung für den Studieneinschluss von Patientinnen und Patienten mit Kollagenosen war, dass keine zur Behandlung der Grunderkrankung angewandte Therapie innerhalb von sechs Wochen vor Visite 1 initiiert oder abgesetzt worden war.

Zusammenfassend standen den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen sowohl Therapien zur Behandlung der Grunderkrankungen (z. B. im Fall der rheumatoiden Arthritis: antirheumatische Basistherapeutika wie Methotrexat (MTX) oder antirheumatische Biologika

wie Tumornekrosefaktor-Inhibitoren) als auch Medikamente zur unterstützenden symptomatischen Behandlung der PPF (z. B. Antitussiva, Expektorantien, Bronchodilatatoren etc.) zur Verfügung. Zudem waren in der Studie auch nicht-medikamentöse Therapieoptionen (z. B. Langzeitsauerstofftherapie, Physiotherapie, pulmonale Rehabilitation) erlaubt.

Boehringer Ingelheim sieht daher die Anforderungen an die Ausgestaltung von BSC in der INBUILD® Studie als adäquat umgesetzt an. Die Eignung der Studie INBUILD® wurde bereits zuvor im Rahmen der Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet PF-ILD[33] durch den G-BA bestätigt [3, 29].

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Der Anteil der Studienabbrecher nach 52 Wochen sowie über die Gesamtstudiendauer war in beiden Armen vergleichbar (siehe Tabelle 4-96). Der Anteil der Therapieabbrecher nach 52 Wochen wie auch über die Gesamtstudiendauer war im Nintedanib-Arm höher als im Placebo-Arm (Tabelle 4-96). Die mediane Behandlungsdauer bzw. Beobachtungsdauer war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-97).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie INBUILD®

Im Anwendungsgebiet der PPF werden Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen ILD zusammengefasst, die den insgesamt selten auftretenden, progredient fibrosierenden Phänotyp entwickelt haben (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.4 beschrieben, ist eine Gegenüberstellung der Verteilung der unterschiedlichen Grunderkrankungen im deutschen Versorgungsalltag einerseits und der Studienpopulation der INBUILD® andererseits nicht sinnvoll möglich. Die Möglichkeit einer Übertragung der Evidenz aus der vorliegenden Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten mit abweichenden Grunderkrankungen ergibt sich aus den gemeinsamen pathophysiologischen Vorgängen, die der Ausbildung und Aufrechterhaltung des progredient fibrosierenden Phänotyps zugrunde liegen (vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.1).

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer der INBUILD® Studie lag bei ca. 65,8 Jahren und das Geschlechterverhältnis bei etwa 1,16:1 zugunsten von Männern. Da für die Grunderkrankungen von einem unterschiedlichen durchschnittlichen Erkrankungsalter und Geschlechterverhältnis ausgegangen werden muss, wäre nur ein nach Grunderkrankungen differenzierter Vergleich sinnvoll. Aufgrund der oben bereits beschriebenen Einschränkungen in der vorliegenden Evidenz für Deutschland ist ein solcher im Rahmen des Dossiers nicht möglich.

Die INBUILD® Studie wurde unter anderem in deutschen Studienzentren durchgeführt.

Trotz der Unsicherheiten, die sich aus den oben beschriebenen Limitationen in der Möglichkeit eines Vergleichs zwischen Studienpopulation und deutschem Versorgungsalltag ergeben, ist

[33] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet [1].

insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.1.2.1.3 Studie 1199.434 (Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nintedanib)

Studiendesign der Studie 1199.434

Bei der 1199.434 Studie handelt es sich um eine nationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von 150 mg Nintedanib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen chinesischen Patientinnen und Patienten mit chronischer fibrosierender ILD mit progressivem Phänotyp. Einzuschließende Patientinnen und Patienten mussten eine ärztlich diagnostizierte ILD mit den Merkmalen einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung (retikuläre Anomalie mit Traktionsbronchiektasien mit oder ohne Wabenstruktur) von >10% in einer HRCT, die ≤12 Monate vor Visite 1 durchgeführt und zentral überprüft wurde, aufweisen. Zum Nachweis eines progredient fibrosierenden Phänotyps mussten Patientinnen und Patienten unter Behandlung der ILD mit den zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in der klinischen Praxis etablierten Wirkstoffen, mindestens eines der folgenden Merkmale einer chronischen PF-ILD[34] erfüllen:

- FVC-Abnahme von ≥10% des Sollwertes
- FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome
- FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax
- Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax

Ein weiteres Einschlusskriterium war eine FVC von ≥45% des Sollwertes zu Visite 2. Es wurden 81 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Nintedanib bzw. Placebo randomisiert (Stratifizierung nach HRCT-Muster). Alle randomisierten Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen der Studie behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen plus sieben Tage Follow-up (Abbildung 48).

[34] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet [1].

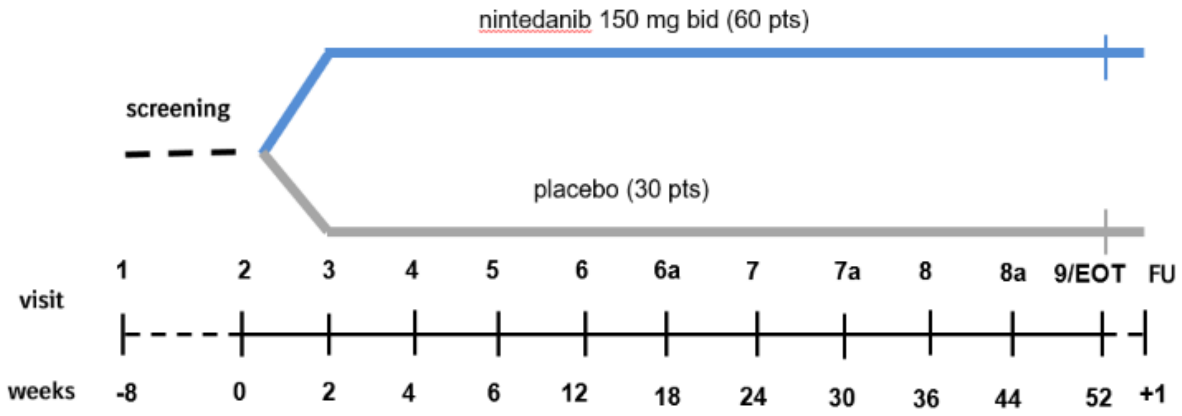


Abbildung 48: Studiendesign der 1199.434 Studie

Die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte war gemäß dem TSAP nach 52 Wochen geplant.

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten Nintedanib in einer kontinuierlichen Dosierung von 150 mg zweimal täglich zur Einnahme (per os) im Abstand von zwölf Stunden und nach einer Mahlzeit. Im Falle des Auftretens intolerabler UE wurde eine Dosisreduktion auf 100 mg erwogen. An die Behandlungsphase schloss sich eine 7-tägige Nachbeobachtungsphase an.

Der primäre Endpunkt war die *jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)*, ein Maß für den Krankheitsverlauf. Andere im Folgenden im indirekten Vergleich betrachtete Endpunkte waren die *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* sowie die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation*.

Die Studie fand in einem Zeitraum von Dezember 2021 bis Mai 2024 statt und wurde in 16 Studienzentren in China durchgeführt.

Patientencharakteristika der Studie 1199.434

Die beiden Behandlungsarme (Nintedanib und Placebo) der Studie 1199.434 waren hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika vergleichbar (Tabelle 4-95).

Umsetzung des Brückenkomparators BSC/Placebo in der Studie 1199.434

Die Kriterien für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie 1199.434 stimmen mit denen der Studie INBUILD® überein. Auch die Möglichkeiten zur supportiven Behandlung der ILD sowie der Therapie der Grunderkrankungen wurden analog zur Studie INBUILD® gestaltet.

Wie in der Studie INBUILD® stellten Patientinnen und Patienten mit Kollagenose die größte Gruppe der Studienpopulation dar. Entsprechend der Studie INBUILD® wurden keine Patientinnen und Patienten in Studie 1199.434 eingeschlossen, die mit den zur Therapie von

Kollagenosen mitunter eingesetzten Wirkstoffen, welche im Studienverlauf nicht gegeben werden konnten, adäquat therapierbar waren.

Zusammenfassend wird somit auch für Studie 1199.434 davon ausgegangen, dass die Ausgestaltung von BSC in der Studie gemäß den Kriterien des G-BA adäquat umgesetzt wurde.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Der Anteil der Studienabbrecher nach 52 Wochen war in beiden Armen vergleichbar (siehe Tabelle 4-96). Der Anteil der Therapieabbrecher nach 52 Wochen war im Nintedanib-Arm höher als im Placebo-Arm (Tabelle 4-96) Die mediane Behandlungsdauer war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-97).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie 1199.434

In der Studie 1199.434 waren 20,4% (Nintedanib-Arm) bzw. 25,9% (Placebo-Arm) Patientinnen und Patienten mit idiopathischer nicht spezifischer interstitieller Pneumonie, 63,0% bzw. 44,4% Patientinnen und Patienten mit autoimmun-assoziierter ILD, 1,9% bzw. 0% Patientinnen und Patienten mit allergischer Alveolitis, 3,7% bzw. 11,1% Patientinnen und Patienten mit nicht klassifizierbarer interstitieller Pneumonie sowie 11,1% bzw. 18,5% Patientinnen und Patienten mit ILD anderer Grunderkrankungen eingeschlossen.

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer der Studie 1199.434 lag bei ca. 64,5 Jahren und das Geschlechterverhältnis bei etwa 1,19:1 zugunsten von Frauen. Da für die Grunderkrankungen von einem unterschiedlichen durchschnittlichen Erkrankungsalter und Geschlechterverhältnis ausgegangen werden muss, wäre nur ein nach Grunderkrankungen differenzierter Vergleich sinnvoll. Aufgrund der oben bereits beschriebenen Einschränkungen in der vorliegenden Evidenz für Deutschland ist ein solcher im Rahmen des Dossiers nicht möglich.

Die Studie 1199.434 wurde ausschließlich in chinesischen Studienzentren durchgeführt. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Übertragbarkeit einer rein chinesischen Studie auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheiten verbunden ist. Aufgrund des Umstandes, dass der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber der Studie FIBRONEER®-ILD anhand einer Metaanalyse der verfügbaren Nintedanib-Studien im Anwendungsgebiet durchgeführt wird, ist dennoch davon auszugehen, dass die Hinzunahme der Studie 1199.434 die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Metaanalyse auf den deutschen Versorgungskontext nicht in relevantem Ausmaß beeinflusst und zudem einen Mehrwert bezüglich der Vollständigkeit der berücksichtigten Evidenz bietet.

4.3.2.1.2.1.4 Ähnlichkeitsannahme zu den im adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigten Studien

Im vorliegenden Dossier wird ergänzend ein adjustierter indirekter Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib durchgeführt.

Um die Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich identifizierten Studien zu prüfen, wurden die Studien hinsichtlich der Aspekte „Patientenpopulation“, „Studiendesign“, „Brückenkomparator“ und „Endpunktdefinitionen“ verglichen [104].

Im Folgenden wird die Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD (bzw. die Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie (non-AF)) mit den Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434[35] verglichen.

Ähnlichkeit der Patientenpopulation

Für den Studieneinschluss liegen allen drei Studien identische Progressionskriterien für eine PPF zugrunde, sowie die identischen Anforderungen hinsichtlich des Ausmaßes der Lungenfibrose und der Lungenfunktion (FVC[36]). Für den Parameter DL_{CO}[37] war das Einschlusskriterium in der Studie FIBRONEER®-ILD etwas breiter gefasst, als in den Nintedanib-Studien und führte zum Studienausschluss von 3,2% der gescreenten Patientinnen und Patienten gegenüber 7,3% in der Studie INBUILD®.

Im Vergleich der demographischen und der krankheitsspezifischen Charakteristika (siehe Tabelle 4-95) zeigen sich die relevantesten Unterschiede für das Merkmal „Region“. Während in der Studie FIBRONEER®-ILD etwa 48% der Patientinnen und Patienten in asiatischen Studienzentren rekrutiert wurden, waren dies in den Nintedanib-Studien etwa 23% (INBUILD®) bzw. 100,0% (1199.434) der Patientinnen und Patienten. Weitere Unterschiede, die sich zwischen der Studie FIBRONEER®-ILD und den Nintedanib-Studien zeigen, wie hinsichtlich der Merkmale radiologische Beurteilung der PPF/PF-ILD[38], zugrundeliegende ILD-Diagnose, Raucherstatus oder Körpergewicht/BMI, gleichen sich innerhalb der Nintedanib-Studien weitestgehend aus.

Vergleichbarkeit des Studiendesigns

Bei allen drei im indirekten Vergleich berücksichtigten Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte und multizentrische Studien der Phase III (FIBRONEER®-ILD, INBUILD®, 1199.434), die von Boehringer Ingelheim durchgeführt wurden.

Das Verzerrungspotenzial aller drei Studien wird als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-19 und Tabelle 4-98). Das Design sowie die Ein- und Ausschlusskriterien der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und der Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 sind aneinander angelehnt.

In den beiden großen Studien – FIBRONEER®-ILD zu Nerandomilast und INBUILD® zu Nintedanib – war geplant, dass alle Patientinnen und Patienten in der Studie verbleiben, bis der zuletzt randomisierte Studienteilnehmer die Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte (DBL1) und alle Abschlussvisiten durchgeführt waren (DBL2), so dass die Studienteilnehmer je nach Zeitpunkt des Studieneinschlusses unterschiedlich lange an der Studie teilnahmen (siehe Tabelle 4-97). Hieraus resultiert eine ähnlich lange Beobachtungsdauer von etwa 17,5 bzw. 18,5 Monaten in beiden Studien. In der Nintedanib-Studie 1199.434 war die geplante

[35] Studie 1199.434 wurde in China durchgeführt und ist an das Design der Studie INBUILD® angelehnt.
[36] FIBRONEER®-ILD: FVC ≥45% des Sollwertes; INBUILD®: ≥ 45% des Sollwertes
[37] FIBRONEER®-ILD: DL_{CO} ≥25% bis <90% des Sollwertes; INBUILD®: DL_{CO} ≥30% bis <80% des Sollwertes
[38] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet [1].

kontrollierte Phase für alle Patientinnen und Patienten 52 Wochen, und die mediane Beobachtungsdauer betrug 12,2 Monate.

Vergleichbarkeit des Brückenkomparators

Der ergänzend dargestellte adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher [86] von Nerandomilast gegenüber Nintedanib wurde über den Brückenkomparator Placebo (+BSC) durchgeführt. Für alle drei Studien konnten dabei in allen Studienarmen die seitens des G-BA genannten nicht-medikamentösen Therapien angewandt werden (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1.3 und 4.3.2.1.2.1). Hinsichtlich der im Rahmen der Studie grundsätzlich nicht erlaubten Wirkstoffe waren in der FIBRONEER®-ILD zusätzlich Tocilizumab konkret ausgeschlossen, während dies in den Nintedanib-Studien über den Ausschluss anderer Prüfpräparate gewährleistet war. In den Nintedanib-Studien waren zusätzlich Ciclosporin und Tacrolimus ausgeschlossen. In allen drei Studien war eine adäquate Therapie von akuten Exazerbationen jederzeit möglich. Insgesamt zeigt sich somit in den drei Studien eine hinreichend vergleichbare Ausgestaltung der Hintergrundtherapien und von BSC in den Vergleichsarmen.

Vergleichbarkeit der Endpunkt-Operationalisierungen

Bei der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und der Nintedanib-Studie INBUILD® handelt es sich um pivotale Zulassungsstudien, die in den letzten Jahren durchgeführt und von den entsprechenden Zulassungsbehörden bewertet wurden. Die erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung sind grundsätzlich vergleichbar (siehe Tabelle 4-7). Als an die Zulassungsstudie angelehnte Studie, gilt dies auch für die Nintedanib-Studie 1199.434.

Die Erfassung des Endpunkts „akute Exazerbationen“ erfolgte in allen drei Studien entsprechend den aktuell gültigen Diagnosekriterien nach Collard et al. 2016 [44]. Eine Adjudizierung der akuten Exazerbationen wurde nicht durchgeführt. Exazerbationen, die alle nach Collard et al. 2016 protokolldefinierten Kriterien erfüllten, wurden in allen drei Studien als „*bestätigte* Exazerbationen“ gewertet, bzw. als „*vermutete* Exazerbation“, falls kein CT durchgeführt wurde.

Fazit zur Ähnlichkeitsannahme der im adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigten Studien

Zusammenfassend zeigen sich für die untersuchten Ähnlichkeitsannahmen der drei in den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien der größte Unterschied zwischen den beiden Nintedanib-Studien hinsichtlich des Merkmals „Region“, der sich bei zusammenfassender Betrachtung der beiden Studien ausgleicht. Ebenso zeigen sich einige kleinere Unterschiede hinsichtlich krankheitsbezogener Merkmale; bei gemeinsamer Betrachtung der Nintedanib-Studien gegenüber der Studie FIBRONEER®-ILD sind diese ausgeglichen.

Auf dieser Grundlage kann von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien ausgegangen werden, die die Durchführung eines validen indirekten Vergleichs ermöglicht.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-98: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nerandomilast)							
FIBRONEER®-ILD Siehe 4.3.1.2.2.							
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nintedanib)							
INBUILD®	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
1199.434	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-98 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential der FIBRONEER®-ILD wird in Abschnitt 4.3.1.2.2 beschrieben.

Die Studie INBUILD® wurde als doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, multinationale Studie durchgeführt.

Die Randomisierung erfolgte jeweils in adäquater Weise mittels Interactive Voice Response System bzw. Interactive Response Technology (IRT) und die Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie verdeckt, sodass weder der Patient noch die behandelnden Personen Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnten.

Die Auswertungskriterien für die Endpunkte waren in den Prüfplänen a priori definiert. Notwendige Protokolländerungen nach Studienbeginn wurden vor der Verfügbarkeit von Ergebnissen und einem möglichen Zugriff auf die Studiendaten durchgeführt, sodass eine Verzerrung ausgeschlossen werden kann. Die Ergebnisse wurden den Prüfplänen entsprechend

ausgewertet und transparent und vollständig berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Der Patientenfluss der Studie INBUILD® sowie die Methodik und Ergebnisse der verwendeten Analysen sind transparent dargestellt.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte, sodass das Verzerrungspotenzial dieser Studie als niedrig eingestuft wird.

Die Studie 1199.434 wurde als doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, nationale Studie durchgeführt.

Die Randomisierung erfolgte jeweils in adäquater Weise per Telefon oder Internet mittels Interactive Web Response System (IRT) (stratifiziert nach HRCT-Muster) und die Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie verdeckt, sodass weder der Patient noch die behandelnden Personen Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnten.

Die Auswertungskriterien für die Endpunkte waren in den Prüfplänen a priori definiert. Notwendige Protokolländerungen nach Studienbeginn wurden vor der Verfügbarkeit von Ergebnissen und einem möglichen Zugriff auf die Studiendaten durchgeführt, sodass eine Verzerrung ausgeschlossen werden kann. Die Ergebnisse wurden den Prüfplänen entsprechend ausgewertet und transparent und vollständig berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Der Patientenfluss der Studie 1199.434 sowie die Methodik und Ergebnisse der verwendeten Analysen sind transparent dargestellt.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte, sodass das Verzerrungspotenzial dieser Studie als niedrig eingestuft wird.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Nerandomilast	Nintedanib	
	FIBRONEER®-ILD (non-AF)	INBUILD®	1199.434
Endpunkt			
Mortalität			
Gesamtmortalität			
Gesamtmortalität	ja	ja	ja
Morbidität			
Akute Exazerbationen			
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	ja	ja	ja
Lebensqualität und Gesundheitszustand			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score)			
Veränderung des EQ-5D VAS-Scores	ja	ja	nein
Nebenwirkungen			
Gesamtraten UE			
UE jeglichen Schweregrades			
UE jeglichen Schweregrades	ja	ja	ja
UE jeglichen Schweregrades unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	ja	ja	ja
Schwerwiegende UE (SUE)			
SUE	ja	ja	ja
SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	ja	ja	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten			
UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	ja	ja	ja
UE nach SOC und PT			
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und nach PT	ja	ja	ja
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und nach PT	ja	nein[a]	nein[a]
SUE nach SOC und nach PT	ja	ja	ja

a: In den Studien INBUILD® und 1199.434 liegt das PT Diarrhö differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad ≥3; <3) vor.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Aus der nutzenbewertungsrelevanten Studie FIBRONEER®-ILD liegt in Abhängigkeit davon, ob die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Nerandomilast eine Hintergrundtherapie mit

Nintedanib erhielten, für 43% der Studienpopulation direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT Nintedanib vor (Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie; Ergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.3). Dahingegen hatten 57% der Patientinnen und Patienten der Studie FIBRONEER®-ILD keine bestehende oder geplante antifibrotische Hintergrundtherapie (non-AF). Im Rahmen der vorliegende Nutzenbewertung wird für diese Patientengruppe ergänzend ein indirekter Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib durchgeführt, um die Evidenz auch entsprechend den formalen Anforderungen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Mit den Studien INBUILD® und 1199.434 liegen zwei geeignete randomisierte kontrollierte Studien (RCT) vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich von Nerandomilast 18 mg (zweimal täglich) gegenüber Nintedanib 150 mg (zweimal täglich) über den Brückenkomparator Placebo ermöglichen (Abbildung 49).

Für den ergänzenden indirekten Vergleich hat sich Boehringer Ingelheim an denjenigen Endpunkten orientiert, die in der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nintedanib im Anwendungsgebiet der PPF bzw. PF-ILD durch den G-BA zugrunde lagen.

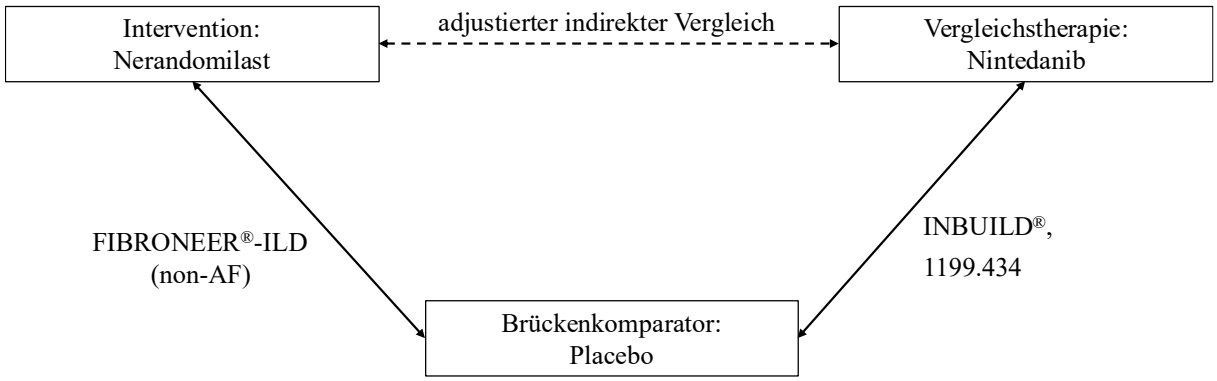


Abbildung 49: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.2.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

4.3.2.1.3.1.1 Gesamtmortalität

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nerandomilast	Nintedanib	Placebo
1	FIBRONEER®-ILD (non-AF)	●		●
2	INBUILD®		●	●
	1199.434		●	●
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3; Abbildung 49) über den Brückenkomparator Placebo beinhaltet auf der Seite von Nerandomilast die Studie FIBRONEER®-ILD und auf der Seite von Nintedanib die Studien INBUILD® und 1199.434.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	Die Operationalisierung der Endpunkte, die Zensierung und die Erhebung sind Tabelle 4-21 zu entnehmen.
INBUILD®	<u>Gesamtmortalität</u> Operationalisierung: Die *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* wurde definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod, unabhängig von der Ursache. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem TS. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.2). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten

Studie	Operationalisierung
	ohne Ereignis (Tod jeglicher Ursache) jeweils zum letzten dokumentierten Zeitpunkt ohne Ereignis. **Erhebung:** Der Tod wurde entweder über die UE, die zum Tod führen, erhoben oder über die Erfassung des Vitalstatus im eCRF. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin.
1199.434	Gesamtmortalität Operationalisierung: Die *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* ist definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod, unabhängig von der Ursache. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem TS. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.2). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (Tod jeglicher Ursache) jeweils zum letzten dokumentierten Zeitpunkt ohne Ereignis. **Erhebung:** Der Tod wurde entweder über die UE, die zum Tod führen, erhoben oder über die Erfassung des Vitalstatus im eCRF. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	Siehe Tabelle 4-22.					
INBUILD®	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1199.434	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-102 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und der Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ erfolgte in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und in den Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im eCRF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS bzw. TS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Studienende ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und in den Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-101). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die einzelnen Studien als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für Gesamtmortalität

In der Analyse zur „Gesamtmortalität“ zeigt sich bei Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-103). Die Behandlung mit Nerandomilast war im Vergleich zu Placebo mit einer relativen Risikoreduktion von etwa 55% assoziiert (HR [95%-KI]: 0,45 [0,24; 0,82]).

Der indirekte Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo zeigt für den Endpunkt Gesamtmortalität keinen signifikanten Gruppenunterschied

(siehe Tabelle 4-103). Die Behandlung mit Nerandomilast war im Vergleich zu Nintedanib mit einer relativen Risikoreduktion von etwa 44% assoziiert (HR [95%-KI]: 0,56 [0,27; 1,17]).

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt / Evidenz	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib	Placebo	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert[a]
Gesamtmortalität			
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache			
18 mg Nerandomilast vs. Placebo			
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	15/220 (6,8)	36/222 (16,2)	0,45 [0,24; 0,82]; **0,0092**
150 mg Nintedanib vs. Placebo			
INBUILD®	36/332 (10,8)	45/331 (13,6)	0,78 [0,50; 1,21]; 0,2594*
1199.434	6/54 (11,1)	3/27 (11,1)	1,05 [0,26; 4,20]; 0,9446
Metaanalyse[b]			0,80 [0,53; 1,21]; 0,2930
Adjustierter indirekter Vergleich[c]			0,56 [0,27; 1,17]; 0,1212

a: Studie FIBRONEER®-ILD: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes).
Studien INBUILD® und 1199.434: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variable Behandlung und einer Stratifizierung nach dem HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster). Der p-Wert stammt aus einem nach HRCT-Muster stratifizierten Log-Rank-Test.
b: Geschätzt mittels einer Metaanalyse nach einem Fixeffektmodell unter Verwendung der inverse-Varianz-Methode.
c: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-ILD und Meta-Analyse von INBUILD® und 1199.434.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

*entnommen aus Modul 4 der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in PF-ILD (2020) [28]

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Kaplan-Meier-Plots zur Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und zu den Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 befinden sich ergänzend in Anhang 4-G.

Metaanalysen für Gesamtmortalität

Für Nerandomilast liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor: FIBRONEER®-ILD (siehe Tabelle 4-100). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

Für Nintedanib liegen im Anwendungsgebiet der PPF zum vorliegenden Endpunkt zwei nutzenbewertungsrelevante Studien vor: INBUILD® und 1199.434 (siehe Tabelle 4-100). Die Ergebnisse dieser Studien wurden vor der Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs

in einer Metaanalyse zusammengeführt. Der Forest-Plot der Metaanalyse – inklusive Gewichten und Heterogenitätsmaßen – befindet sich in Anhang 4-G.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Morbidität - indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.2.1 Akute Exazerbationen

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nerandomilast	Nintedanib	Placebo
1	FIBRONEER®-ILD (non-AF)	●		●
2	INBUILD®		●	●
	1199.434		●	●
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3; Abbildung 49) über den Brückenkomparator Placebo beinhaltet auf der Seite von Nerandomilast die Studie FIBRONEER®-ILD und auf der Seite von Nintedanib die Studien INBUILD® und 1199.434.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-105: Operationalisierung von akuten Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	Die Operationalisierung der Endpunkte sowie Details zur Analyse und Erhebung sind Tabelle 4-28 zu entnehmen.
INBUILD®	<u>CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod</u> Operationalisierung: Die *Zeit bis zur ersten CT-bestätigen akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache* ist definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Eintreten der ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder des Todes, unabhängig von der Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Es werden ausschließlich die „CT-bestätigten“ Exazerbationen („confirmed exacerbation“) berücksichtigt, das heißt akute Exazerbationen, die durch eine CT-Aufnahme bestätigt wurden. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem TS. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.2). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod) jeweils zum letzten dokumentierten Zeitpunkt ohne Ereignis. Bei der Endpunktkomponente „CT-bestätigte akute Exazerbation“ erfolgte die Zensierung für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (CT-bestätigte akute Exazerbation) jeweils zum frühesten der folgenden Zensierungsereignisse: Zeitpunkt des Todes oder letzter dokumentierter Zeitpunkt ohne Ereignis. Detaillierte Angaben zu der Endpunktkomponente „Tod“ sind Tabelle 4-101 zu entnehmen. **Erhebung:** CT-bestätigte akute Exazerbationen waren definiert als akute, klinisch signifikante Verschlechterung der Atemwege, die durch den Nachweis einer neuen weitverbreiteten alveolären Anomalie einschließlich Vorliegen aller folgenden Merkmale gekennzeichnet ist: - vorangegangene oder gleichzeitige Diagnose einer ILD

Studie	Operationalisierung
	- akute Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, typischerweise mit einer Dauer von weniger als einem Monat - im CT neu aufgetretene bilaterale Milchglastrübung und/oder Konsolidierungen überlagert von einem CT-Muster, das mit dem einer fibrotischen ILD konsistent ist - Verschlechterung ist nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitseinlagerung zu erklären Die Erhebung erfolgte kontinuierlich durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin (als UE), gemäß Studienprotokoll präspezifizierter Definition für Exazerbationen.
1199.434	<u>CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod</u> Operationalisierung: Die *Zeit bis zur ersten CT-bestätigen akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache* ist definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Eintreten der ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder des Todes, unabhängig von der Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Es werden ausschließlich die „CT-bestätigten“ Exazerbationen („confirmed exacerbation“) berücksichtigt, das heißt akute Exazerbationen, die durch eine CT-Aufnahme bestätigt wurden. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem TS. Die Auswertung erfolgt mittels einer Cox-Regression (Details siehe 4.2.5.2.3.3.2). Es werden alle verfügbaren Daten bis zum Studienende berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod) jeweils zum letzten dokumentierten Zeitpunkt ohne Ereignis. Bei der Endpunktkomponente „CT-bestätigte akute Exazerbation“ erfolgte die Zensierung für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (CT-bestätigte akute Exazerbation) jeweils zum frühesten der folgenden Zensierungsereignisse: Zeitpunkt des Todes oder letzter dokumentierter Zeitpunkt ohne Ereignis. Detaillierte Angaben zu der Endpunktkomponente „Tod“ sind Tabelle 4-101 zu entnehmen. **Erhebung:** CT-bestätigte akute Exazerbation wurde definiert als eine akute, klinisch bedeutsame respiratorische Verschlechterung, die durch den Nachweis einer neuen, weit verbreiteten alveolären Auffälligkeit gekennzeichnet ist und alle folgenden Kriterien erfüllt: - vorangegangene oder gleichzeitige Diagnose einer ILD - akute Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, typischerweise von weniger als einem Monat Dauer - im CT neu aufgetretene bilateraler Milchglastrübung und/oder Konsolidierung überlagert von einem Hintergrundmuster, das mit einer fibrosierenden ILD vereinbar ist - Verschlechterung ist nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder Volumen¬überladung erklärt werden kann. Es werden die durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin kontinuierlich gemeldeten UE herangezogen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für akute Exazerbationen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	Siehe Tabelle 4-29.					
INBUILD®	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1199.434	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-106 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential der Nerandomilast-Studie FIBRONEER-ILD® und der Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2).

Die Endpunkterhebung zu akuten Exazerbationen erfolgte in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und in den Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im eCRF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS bzw. TS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Studienende ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und in den Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-105). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem

Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die einzelnen Studien als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt akute Exazerbation für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für akute Exazerbationen

In der Analyse zu „CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod“ zeigt sich bei Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-107). Die Behandlung mit Nerandomilast war im Vergleich zu Placebo mit einer relativen Risikoreduktion von etwa 43% assoziiert (HR [95%-KI]: 0,57 [0,35; 0,92]).

Der indirekte Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo zeigt für den Endpunkt akute Exazerbationen keinen signifikanten Gruppenunterschied (siehe Tabelle 4-107).

Tabelle 4-107: Ergebnisse für akute Exazerbationen aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt / Evidenz	**18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib**	**Placebo**	**Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**HR [95%-KI]; p-Wert[a]**
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod			
Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache			
18 mg Nerandomilast vs. Placebo			
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	26/220 (11,8)	50/222 (22,5)	0,57 [0,35; 0,92]; **0,0207**
150 mg Nintedanib vs. Placebo			
INBUILD®	46/332 (13,9)	65/331 (19,6)	0,67 [0,46; 0,98]; **0,0387**[*]
1199.434	10/54 (18,5)	7/27 (25,9)	0,71 [0,27; 1,85]; 0,4758
Metaanalyse[b]			0,68 [0,48; 0,96]; **0,0299**
Adjustierter indirekter Vergleich[c]			0,84 [0,46; 1,52]; 0,5616

Endpunkt / Evidenz	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle HR [95%-KI]; p-Wert[a]
Endpunktkomponenten			
Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation			
18 mg Nerandomilast vs. Placebo			
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	13/220 (5,9)	22/222 (9,9)	0,69 [0,34; 1,38]; 0,2963
150 mg Nintedanib vs. Placebo			
INBUILD®	23/332 (6,9)	35/331 (10,6)	0,63 [0,37; 1,07]; 0,0868*
1199.434	6/54 (11,1)	7/27 (25,9)	0,42 [0,14; 1,26]; 0,1118
Metaanalyse[b]			0,59 [0,37; 0,94]; **0,0279**
Adjustierter indirekter Vergleich[c]			1,17 [0,51; 2,73]; 0,7084
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache			
siehe Tabelle 4-103			

a: Studie FIBRONEER®-ILD: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes).
Studien INBUILD® und 1199.434: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variable Behandlung und einer Stratifizierung nach dem HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster). Der p-Wert stammt aus einem nach HRCT-Muster stratifizierten Log-Rank-Test.
b: Geschätzt mittels einer Metaanalyse nach einem Fixeffektmodell unter Verwendung der inverse-Varianz-Methode.
c: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-ILD und Meta-Analyse von INBUILD® und 1199.434.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

*entnommen aus Modul 4 der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in PF-ILD (2020) [28]

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Kaplan-Meier-Plots zur Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und zu den Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 befinden sich ergänzend in Anhang 4-G.

Metaanalysen für Akute Exazerbationen

Für Nerandomilast liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor: FIBRONEER®-ILD (siehe Tabelle 4-104). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

Für Nintedanib liegen im Anwendungsgebiet der PPF zum vorliegenden Endpunkt zwei nutzenbewertungsrelevante Studien vor: INBUILD® und 1199.434 (siehe Tabelle 4-104). Die Ergebnisse dieser Studien wurden vor der Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs in einer Metaanalyse zusammengeführt. Der Forest-Plot der Metaanalyse – inklusive Gewichten und Heterogenitätsmaßen – befindet sich in Anhang 4-G.

4.3.2.1.3.3 Lebensqualität und Gesundheitszustand - indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.3.1 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score)

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nerandomilast	Nintedanib	Placebo
1	FIBRONEER®-ILD (non-AF)	●		●
1	INBUILD®		●	●
1	1199.434		Endpunkt nicht erhoben	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3; Abbildung 49) über den Brückenkomparator Placebo beinhaltet auf der Seite von Nerandomilast die Studie FIBRONEER®-ILD und auf der Seite von Nintedanib die Studie INBUILD®.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-109: Operationalisierung von EQ-5D VAS-Score

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	Die Operationalisierung der Endpunkte sowie Details zur Analyse und Erhebung sind Tabelle 4-54 zu entnehmen.
INBUILD®	<u>Veränderung des EQ-5D VAS-Score</u> Operationalisierung: Die absolute *Veränderung des EQ-5D VAS-Score* wurde definiert als die absolute Veränderung im EQ-5D VAS-Score vom Ausgangswert bis zur 52. Woche. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem TS. Die Auswertung erfolgt mittels eines MMRM (Details siehe 4.2.5.2.3.3.2). Es wurden nur Daten von Patientinnen und Patienten

Studie	Operationalisierung
	herangezogen, für die neben einem Ausgangswert noch mindestens ein weiterer Wert zur Verfügung stand. **Erhebung:** Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Woche 0 (Ausgangswert), 12, 24, 36, 52 bzw. Behandlungsende. Er wurde von den Patientinnen und Patienten selbstständig ausgefüllt. Der EQ-5D ist ein von der European Quality of Life Group entwickelter Fragebogen und standardisiertes Messinstrument des Gesundheitszustands. Der Fragebogen besteht aus einem deskriptiven System und einer VAS. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird lediglich die VAS dargestellt. Die VAS erfasst den Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten auf einer vertikalen visuellen Analogskala von 0 bis 100. Dabei reicht die Skala vom „schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand“ (0 Punkte) bis zum „besten denkbaren Gesundheitszustand“ (100 Punkte).
1199.434	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS-Score in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	Siehe Tabelle 4-55.					
INBUILD®	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-110 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential der Studien FIBRONEER®-ILD und INBUILD® wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score)“ erfolgte in den Studie FIBRONEER®-ILD und INBUILD® verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im Patientenfragebogen der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS bzw. TS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Studienende ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In der MMRM-Auswertung wurden alle Studienteilnehmer des Analysesets eingeschlossen, für die neben dem Ausgangswert mindestens ein weiterer Wert vorlag.

Die Auswertungskriterien waren in den Studie FIBRONEER®-ILD und INBUILD® a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-109). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Die Rücklaufquoten, d.h. der Anteil an Patientinnen und Patienten, die den EQ-5D VAS ausfüllten, waren bis einschließlich Woche 52 bzw. EOT auf hohem Niveau (Studie FIBRONEER®-ILD: Nerandomilast 89,6% vs. Placebo 90,6%; INBUILD®: Nintedanib 85,2% vs. Placebo 87,5%) und vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotential durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die einzelnen Studien als niedrig eingestuft wird.

Tabelle 4-111: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen EQ-5D VAS-Score in RCT für indirekte Vergleiche (FIBRONEER®-ILD (non-AF); INBUILD®)

Zeitpunkt	FIBRONEER®-ILD (non-AF)		INBUILD®	
	18 mg Nerandomilast	Placebo	150 mg Nintedanib	Placebo
	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]
EQ-5D VAS-Score				
Ausgangswert	218/220 (99,1)	218/222 (98,2)	331/332 (99,7)	330/331 (99,7)
Woche 12	208/217 (95,9)	210/221 (95,0)	323/332 (97,3)	323/331 (97,6)
Woche 24 bzw. Woche 26	197/216 (91,2)	202/215 (94,0)	299/328 (91,2)	314/328 (95,7)
Woche 36	190/214 (88,8)	193/213 (90,6)	285/322 (88,5)	302/325 (92,9)
Woche 52 bzw. EOT	189/211 (89,6)	183/202 (90,6)	270/317 (85,2)	279/319 (87,5)
Woche 64	179/210 (85,2)	167/199 (83,9)	[c]	[c]

a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.

b: EOT bezieht sich auf die Studie INBUILD®.

c: Die Erfassung des Fragebogens erfolgte in den Studie INBUILD® nur bis Woche 52, daher werden im indirekten Vergleich auch auf der Nerandomilast-Seite die Schätzer zu Woche 52 herangezogen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-VAS-Score) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für den Patientenfragebogen EQ-5D VAS-Score

In den Analysen zum Patientenfragebogen „EQ-5D VAS-Score“ zeigt sich bei Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD kein signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 4-112).

Der indirekte Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo zeigt für den Patientenfragebogen EQ-5D VAS-Score keinen signifikanten Gruppenunterschied (siehe Tabelle 4-112).

Tabelle 4-112: Ergebnisse für EQ-5D VAS-Score aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI] bzw. (SE)	n/N (%)[a]	Adjustierte mittlere Veränderung[b] [95%-KI] bzw. (SE)	Adjustierte mittlere Differenz[c] [95%-KI]; p-Wert Hedges' g[d] [95%-KI]
Veränderung des EQ-5D VAS-Score					
Veränderung des EQ-5D VAS-Score zu Woche 52					
18 mg Nerandomilast vs. Placebo					
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	187/213 (87,8)	0,3 [-1,9; 2,5]	180/215 (83,7)	-1,8 [-4,0; 0,4]	2,1 [-1,0; 5,2]; 0,1793
150 mg Nintedanib vs. Placebo					
INBUILD®	269/331 (81,3)	0,47 (0,97)	279/330 (84,5)	-2,16 (0,95)	2,62 [-0,03; 5,28]; 0,0530*
Adjustierter indirekter Vergleich[e]					-0,5 [-4,6; 3,5]; 0,8031

a: Anzahl und Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Die Prozentwerte beziehen sich auf die zum Ausgangswert berücksichtigten Patientinnen und Patienten.
b: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.
c: Studie FIBRONEER®-ILD: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung×Visite, HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster)×Visite, kontinuierlichem Ausgangswert×Visite und unstrukturierter Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen. Das Modell enthält Daten bis Woche 64.
Studie INBUILD®: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster), Visite, Behandlung×Visite sowie kontinuierlichem Ausgangswert und Ausgangswert×Visite.
d: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g wird ergänzend dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt.
e: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-ILD und INBUILD®.

Werte >0 zeigen Verbesserung der VAS des EQ-5D zugunsten der Intervention an.

*entnommen aus Modul 4 der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in PF-ILD (2020) [28]

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Metaanalysen für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score)

Für Nerandomilast liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor: FIBRONEER®-ILD (siehe Tabelle 4-108). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

Für Nintedanib liegt im Anwendungsgebiet der PPF zum vorliegenden Endpunkt nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor: INBUILD® (siehe Tabelle 4-108). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.3.2.1.3.4 Nebenwirkungen - indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.4.1 Gesamtraten UE

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nerandomilast	Nintedanib	Placebo
1	FIBRONEER®-ILD (non-AF)	●		●
2	INBUILD®		●	●
	1199.434		●	●
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3; Abbildung 49) über den Brückenkomparator Placebo beinhaltet auf der Seite von Nerandomilast die Studie FIBRONEER®-ILD und auf der Seite von Nintedanib die Studien INBUILD® und 1199.434.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-114: Operationalisierung von Gesamtraten UE

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	Die Operationalisierung der Endpunkte sowie Details zur Analyse und Erhebung sind Tabelle 4-63 zu entnehmen.
INBUILD®	**Gesamtraten UE** UE jeglichen Schweregrades Operationalisierung: *UE jeglichen Schweregrades* wurden definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades. Diese waren definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Vorkommnis (einschließlich einer Verschlechterung des bestehenden Krankheitszustandes) bei einem

Studie	Operationalisierung
	Studienteilnehmer, der die Studienmedikation erhielt. Dabei musste das Ereignis nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. SUE Operationalisierung: *SUE* wurden definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem *SUE* und wurden definiert als jegliches UE, welches entweder zum Tode oder zu einer unmittelbar lebensbedrohlichen Situation führte, eine dauerhafte oder erhebliche Behinderung/Invalidität hervorrief, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machte oder verlängerte, eine angeborene Anomalie/einen Geburtsdefekt darstellte, aus einem anderen Grund für schwerwiegend erachtet wurde oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich machte, um eine der oben genannten Konsequenzen zu verhindern. UE, die zum Therapieabbruch führten Operationalisierung: *UE, die zum Therapieabbruch führten*, wurden definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE, das zum permanenten Absetzen der Studienmedikation führte (keine Re-Exposition in voller oder reduzierter Dosierung). **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem TS. Die Auswertung erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle (Details siehe 4.2.5.2.3.3.2). Es werden alle jeweiligen UE dargestellt und in der Analyse berücksichtigt, die zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation und bis 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftraten. Für die Gesamtraten werden zusätzlich die Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen dargestellt. Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als akute Exazerbationen. **Erhebung:** Die Erfassung der UE erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin und wurde im eCRF dementsprechend dokumentiert. Die Einteilung erfolgt nach MedDRA Version 22.0. Die Differenzierung von Diarrhöen nach Schweregrad erfolgte nach CTCAE Version 4.
1199.434	**Gesamtraten UE** UE jeglichen Schweregrades Operationalisierung: *UE jeglichen Schweregrades* wurde definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades. Diese waren definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis (einschließlich einer Verschlechterung des bestehenden Krankheitszustandes) bei einem Studienteilnehmer, der die Studienmedikation erhielt. Dabei musste das Ereignis nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. SUE Operationalisierung *SUE* wurden definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem *SUE*, wobei folgende UE als SUE definiert waren:

Studie	Operationalisierung
	- Todesfall - jegliche lebensbedrohliche Situation - Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung - bleibende oder signifikante Behinderung/Invalidität - kongenitale Anomalie/Geburtsfehler - Ereignisse, welche aus jeglichem anderen Grund als schwerwiegend eingestuft wurden, wenn es sich nach angemessener medizinischer Beurteilung um ein wichtiges medizinisches Ereignis handelt, das den Patienten gefährden könnte und möglicherweise eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um eines der in den obigen Definitionen aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. Beispiele für solche Ereignisse sind eine intensivierte Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause bei allergischem Bronchospasmus, Blutbildveränderungen oder Krampfanfällen, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen, oder die Entwicklung von Abhängigkeit oder Missbrauch. <u>UE, die zum Therapieabbruch führten</u> Operationalisierung: *UE, die zum Therapieabbruch führten*, wurden definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE, das zu einer Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation führte. **Details zur Analyse:** Die Analysen basieren auf dem TS. Die Auswertung erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle (Details siehe 4.2.5.2.3.3.2). Es werden alle jeweiligen UE dargestellt und in der Analyse berücksichtigt, die zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation und bis 7 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftraten. Für die Gesamtraten werden zusätzlich die Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen dargestellt. Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als akute Exazerbationen. **Erhebung:** Die Erfassung der UE erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin und wurde im eCRF dementsprechend dokumentiert. Die Einteilung erfolgt nach MedDRA Version 27.0. Die Differenzierung von Diarrhöen nach Schweregrad erfolgte nach CTCAE Version 4.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtraten UE in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	Siehe Tabelle 4-64.					
INBUILD®	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1199.434	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-115 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und der Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2).

Die Endpunkterhebung zu den „Gesamtraten UE“ erfolgte in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und in den Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im eCRF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem TS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Studienende ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten der Nerandomilast-Studie wurde entsprechend ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, die jeweils der randomisierten Behandlung entsprach. Die Patientinnen und Patienten der Nintedanib-Studien wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und in den Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-114). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die einzelnen Studien als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zu den Gesamtraten UE

In den Analysen zu den Gesamtraten UE zeigen sich – unabhängig von der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse – bei Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-116 und Tabelle 4-117).

Der indirekte Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo zeigt für die Gesamtraten – unabhängig von der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse – statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Nerandomilast bei UE jeglichen Schweregrades sowie UE, die zum Therapieabbruch führten (siehe Tabelle 4-116 und Tabelle 4-117).

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert[b]
Gesamtraten UE				
UE jeglichen Schweregrades				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	207/220 (94,1)	213/222 (95,9)	0,98 [0,94; 1,02]	0,3699
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	326/332 (98,2)	308/331 (93,1)	1,06 [1,02; 1,09]*	**0,001***
1199.434	54/54 (100)	25/27 (92,6)	1,08 [0,97; 1,20]	**0,043**
Metaanalyse[c]			1,06 [1,02; 1,09]	**0,0006**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,93 [0,88; 0,98]	**0,0055**
SUE				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	94/220 (42,7)	113/222 (50,9)	0,84 [0,69; 1,03]	0,0851

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert[b]
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	147/332 (44,3)	164/331 (49,5)	0,89 [0,76; 1,05]*	0,174*
1199.434	20/54 (37,0)	12/27 (44,4)	0,83 [0,48; 1,44]	0,520
Metaanalyse[c]			0,89 [0,76; 1,04]	0,1359
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,94 [0,73; 1,22]	0,6620
UE, die zum Therapieabbruch führten				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	22/220 (10,0)	28/222 (12,6)	0,79 [0,47; 1,34]	0,3859
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	73/332 (22,0)	48/331 (14,5)	1,52 [1,09; 2,11]*	**0,013***
1199.434	10/54 (18,5)	1/27 (3,7)	5,00 [0,67; 37,06]	0,067
Metaanalyse[c]			1,61 [1,16; 2,23]	**0,0043**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,49 [0,27; 0,91]	**0,0250**

a: Studie FIBRONEER®-ILD: Für RR und OR wurden asymptotische 95%-Wald-Konfidenzintervalle berechnet, für RD Newcombe-Hybrid-Score-Konfidenzintervalle.
Studien INBUILD® & 1199.434: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985).
Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast bzw. Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden. Die Ergebnisse zum RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt.
b: Studien FIBRONEER®-ILD, INBUILD® & 1199.434: Der p-Wert wurde mittels Pearson Chi-Quadrat-Test berechnet.
c: Geschätzt mittels einer Metaanalyse nach einem Fixeffektmodell unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode.
d: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-ILD und Metaanalyse von INBUILD® und 1199.434. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Nintedanib zu erleiden. Die Ergebnisse zum RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

*entnommen aus Modul 4 der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in PF-ILD (2020) [28]

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Gesamtraten UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert[b]
Gesamtraten UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen				
UE jeglichen Schweregrades				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	207/220 (94,1)	211/222 (95,0)	0,99 [0,95; 1,04]	0,6581
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	326/332 (98,2)	308/331 (93,1)	1,06 [1,02; 1,09]*	**0,001***
1199.434	54/54 (100)	25/27 (92,6)	1,08 [0,97; 1,20]	**0,043**
Metaanalyse[c]			1,06 [1,02; 1,09]	**0,0006**
Adjustierter indirekter Vergleich[c]			0,94 [0,89; 0,99]	**0,0182**
SUE				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	91/220 (41,4)	108/222 (48,6)	0,85 [0,69; 1,05]	0,1238
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	140/332 (42,2)	151/331 (45,6)	0,92 [0,78; 1,10]*	0,371*
1199.434	20/54 (37,0)	12/27 (44,4)	0,83 [0,48; 1,44]	0,520
Metaanalyse[c]			0,92 [0,78; 1,08]	0,2933
Adjustierter indirekter Vergleich[c]			0,93 [0,71; 1,21]	0,5831
UE, die zum Therapieabbruch führten				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	22/220 (10,0)	24/222 (10,8)	0,93 [0,53; 1,60]	0,7802
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	71/332 (21,4)	41/331 (12,4)	1,73 [1,21; 2,46]	**0,002**
1199.434	10/54 (18,5)	1/27 (3,7)	5,00 [0,67; 37,06]	0,067
Metaanalyse[c]			1,83 [1,29; 2,59]	**0,0007**
Adjustierter indirekter Vergleich[c]			0,51 [0,26; 0,97]	**0,0394**

a: Studie FIBRONEER®-ILD: Für RR und OR wurden asymptotische 95%-Wald-Konfidenzintervalle berechnet, für RD Newcombe-Hybrid-Score-Konfidenzintervalle.
Studien INBUILD® & 1199.434: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985).
Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast bzw. Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden. Die Ergebnisse zum RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt.
b: Studien FIBRONEER®-ILD, INBUILD® & 1199.434: Der p-Wert wurde mittels Pearson Chi-Quadrat-Test berechnet.
c: Geschätzt mittels einer Metaanalyse nach einem Fixeffektmodell unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode.

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert[b]
d: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-ILD und Metaanalyse von INBUILD® und 1199.434. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Nintedanib zu erleiden. Die Ergebnisse zum RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt. n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten *entnommen aus Modul 4 der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in PF-ILD (2020) [28] Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Metaanalysen für Gesamtraten UE

Für Nerandomilast liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor: FIBRONEER®-ILD (siehe Tabelle 4-113). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

Für Nintedanib liegen im Anwendungsgebiet der PPF zum vorliegenden Endpunkt zwei nutzenbewertungsrelevante Studien vor: INBUILD® und 1199.434 (siehe Tabelle 4-113). Die Ergebnisse dieser Studien wurden vor der Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs in einer Metaanalyse zusammengeführt. Die Forest-Plots der Metaanalyse – inklusive Gewichten und Heterogenitätsmaßen – befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.1.3.4.2 UE nach SOC und PT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nerandomilast	Nintedanib	Placebo
1	FIBRONEER®-ILD (non-AF)	●		●
2	INBUILD®		●	●
	1199.434		●	●
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3; Abbildung 49) über den Brückenkomparator Placebo beinhaltet auf der Seite von Nerandomilast die Studie FIBRONEER®-ILD und auf der Seite von Nintedanib die Studien INBUILD® und 1199.434.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-119: Operationalisierung von UE nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-ILD	Die Operationalisierung der Endpunkte sowie Details zur Analyse und Erhebung sind Tabelle 4-68 zu entnehmen. Ergänzend für den indirekten Vergleich wurden – ohne Anwendung der Mindest-Schwellenwerte für die Ereignisanzahl – UE jeglichen Schweregrades, schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) und SUE ausgewertet, die in der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib von Relevanz waren. Im Konkreten: • SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* mit den PT *Abdominalschmerz*, *Erbrechen*, *Diarrhö*, *Oberbauchschmerzen* und *Übelkeit* • SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* mit dem PT *Leberfunktion anomal* • PT *Appetit vermindert* aus der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*
INBUILD®	<u>UE nach SOC und PT</u> Definition: • UE jeglichen Schweregrades mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3): Das PT Diarrhö wurde differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad ≥3; <3). • SUE mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. Ergänzend für den indirekten Vergleich wurde die Erforderlichkeit einer zusätzlichen Auswertung ohne Anwendung der Mindest-Schwellenwerte für die Ereignisanzahl geprüft für UE jeglichen Schweregrades und SUE, die in der Studie FIBRONEER®-ILD einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zuungunsten von Nerandomilast zeigten. **Details zur Analyse** und zur **Erhebung** sind in Tabelle 4-114 abgebildet.
1199.434	<u>UE nach SOC und PT</u> Definition:

Studie	Operationalisierung
	• UE jeglichen Schweregrades • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3): Das PT Diarrhö wurde differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad ≥3; <3) • SUE Die Auswertung erfolgte ohne Anwendung der Mindest-Schwellenwerte für die Ereignisanzahl. **Details zur Analyse** und zur **Erhebung** sind in Tabelle 4-114 abgebildet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE nach SOC und PT in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-ILD	Siehe Tabelle 4-69.					
INBUILD®	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1199.434	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-120 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und der Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes „UE nach SOC und PT“ erfolgte in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und in den Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im eCRF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem TS (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1) und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Studienende ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Die Patientinnen und Patienten der Nerandomilast-Studie wurden entsprechend ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, die jeweils der randomisierten Behandlung entsprach. Die Patientinnen und Patienten der Nintedanib-Studien wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD und in den Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 a priori definiert. Die Daten wurden gemäß den Dossier-Anforderungen und der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung ausgewertet und transparent beschrieben (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.2.5.2.3 sowie Tabelle 4-119). Dabei wurden alle anwendbaren Spezifikationen aus dem statistischen Analyseplan sowie dem Studienprotokoll angewendet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist somit gewährleistet.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte, so dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die einzelnen Studien als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zu den UE nach SOC und PT

In diesem Abschnitt werden ausschließlich UE nach SOC und PT dargestellt, für die ein indirekter Vergleich vorliegt und sich in diesem oder in der Studie FIBRONEER®-ILD ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zeigt (siehe Tabelle 4-121). Alle weiteren UE nach SOC und PT befinden sich im Anhang 4-G.

In den Analysen zu UE nach SOC und PT zeigt sich bei Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Nerandomilast. In den SOC „Herzerkrankungen“, SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“, PT „Diarrhö“, PT „Gewicht erniedrigt“ und PT „Rückenschmerzen“ zeigt sich je ein statistisch signifikanter Behandlungsnachteil von Nerandomilast. Für SUE nach SOC und PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Nerandomilast in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“.

Im indirekten Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo zeigt sich für UE nach SOC und PT in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, im PT „Diarrhö“, im PT „Oberbauchschmerzen“, im PT „Erbrechen“, in der SOC „Untersuchungen“, in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, im PT „Appetit vermindert“, in der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ und in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ je ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für Nerandomilast. In der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ und in der SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ zeigt sich je ein statistisch signifikanter Behandlungsnachteil für Nerandomilast. Für SUE nach SOC und PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Nerandomilast in der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt / Studie	**18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib**	**Placebo**	**Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle**	**p-Wert[b]**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT				
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	103/220 (46,8)	88/222 (39,6)	1,18 [0,95; 1,46]	0,1277
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	279/332 (84,0)	164/331 (49,5)	1,70 [1,51; 1,91]*	**<0,001***
1199.434	35/54 (64,8)	8/27 (29,6)	2,19 [1,18; 4,04]	**0,003**
Metaanalyse[c]			1,73 [1,53; 1,94]	**<0,0001**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,68 [0,54; 0,87]	**0,0024**
PT Diarrhö				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	60/220 (27,3)	39/222 (17,6)	1,55 [1,09; 2,22]	**0,0144**
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	240/332 (72,3)	85/331 (25,7)	2,82 [2,32; 3,42]*	**<0,001***
1199.434	19/54 (35,2)	4/27 (14,8)	2,38 [0,90; 6,29]	0,055
Metaanalyse[c]			2,79 [2,30; 3,38]	**<0,0001**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,56 [0,37; 0,84]	**0,0046**
PT Erbrechen				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	9/220 (4,1)	7/222 (3,2)	1,30 [0,49; 3,42]	0,5977

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert[b]
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	64/332 (19,3)	16/331 (4,8)	3,99 [2,36; 6,75]*	**<0,001***
1199.434	7/54 (13,0)	1/27 (3,7)	3,50 [0,45; 27,02]	0,188
Metaanalyse[c]			3,95 [2,37; 6,58]	**<0,0001**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,33 [0,11; 0,98]	**0,0464**
PT Oberbauchschmerzen				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	6/220 (2,7)	6/222 (2,7)	1,01 [0,33; 3,08]	0,9873
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	33/332 (9,9)	7/331 (2,1)	4,70 [2,11; 10,47]*	**<0,001***
1199.434	5/54 (9,3)	0/27 (0,0)	n.b.	0,103
Metaanalyse[c]			4,93 [2,25; 10,79]	**<0,0001**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,20 [0,05; 0,80]	**0,0227**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	66/220 (30,0)	92/222 (41,4)	0,72 [0,56; 0,93]	**0,0121**
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	96/332 (28,9)	112/331 (33,8)	0,85 [0,68; 1,07]*	0,172*
1199.434	12/54 (22,2)	5/27 (18,5)	1,20 [0,47; 3,06]	0,700
Metaanalyse[c]			0,87 [0,70; 1,09]	0,2296
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,83 [0,59; 1,16]	0,2733
SOC Untersuchungen				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	63/220 (28,6)	54/222 (24,3)	1,18 [0,86; 1,61]	0,3042
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	130/332 (39,2)	70/331 (21,1)	1,85 [1,45; 2,37]*	**<0,001***
1199.434	29/54 (53,7)	8/27 (29,6)	1,81 [0,96; 3,41]	**0,040**
Metaanalyse[c]			1,85 [1,47; 2,32]	**<0,0001**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,64 [0,43; 0,94]	**0,0230**

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert[b]
PT Gewicht erniedrigt				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	33/220 (15,0)	16/222 (7,2)	2,08 [1,18; 3,67]	**0,0091**
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	49/332 (14,8)	18/331 (5,4)	2,71 [1,62; 4,56]*	**<0,001***
1199.434	7/54 (13,0)	3/27 (11,1)	1,17 [0,33; 4,16]	0,811
Metaanalyse[c]			2,43 [1,51; 3,91]	**0,0002**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,86 [0,41; 1,79]	0,6793
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	35/220 (15,9)	46/222 (20,7)	0,77 [0,52; 1,14]	0,1911
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	81/332 (24,4)	58/331 (17,5)	1,39 [1,03; 1,88]*	**0,030***
1199.434	14/54 (25,9)	5/27 (18,5)	1,40 [0,56; 3,48]	0,458
Metaanalyse[c]			1,39 [1,05; 1,85]	**0,0229**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,55 [0,34; 0,90]	**0,0172**
PT Appetit vermindert				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	16/220 (7,3)	16/222 (7,2)	1,01 [0,52; 1,97]	0,9788
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	54/332 (16,3)	23/331 (6,9)	2,34 [1,47; 3,72]*	**<0,001***
1199.434	5/54 (9,3)	0/27 (0,0)	n.b.	0,103
Metaanalyse[c]			2,46 [1,55; 3,89]	**0,0001**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,41 [0,18; 0,92]	**0,0314**
SOC Herzerkrankungen				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	35/220 (15,9)	20/222 (9,0)	1,77 [1,05; 2,96]	**0,0280**

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert[b]
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	47/332 (14,2)	49/331 (14,8)	0,96 [0,66; 1,38][*]	0,813[*]
1199.434	8/54 (14,8)	1/27 (3,7)	4,00 [0,53; 30,36]	0,134
Metaanalyse[c]			1,04 [0,72; 1,49]	0,8447
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			1,70 [0,91; 3,20]	0,0980
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	11/220 (5,0)	18/222 (8,1)	0,62 [0,30; 1,28]	0,1870
Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	30/332 (9,0)	18/331 (5,4)	1,66 [0,95; 2,92][*]	0,074[*]
1199.434	6/54 (11,1)	3/27 (11,1)	1,00 [0,27; 3,69]	1,000
Metaanalyse[c]			1,54 [0,92; 2,58]	0,1003
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,40 [0,16; 0,98]	**0,0439**
SOC Leber- und Gallenerkrankungen				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	9/220 (4,1)	8/222 (3,6)	1,14 [0,45; 2,89]	0,7900
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	41/332 (12,3)	11/331 (3,3)	3,72 [1,94; 7,10][*]	**<0,001**[*]
1199.434	18/54 (33,3)	2/27 (7,4)	4,50 [1,13; 17,99]	**0,011**
Metaanalyse[c]			3,87 [2,15; 6,97]	**<0,0001**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,29 [0,10; 0,88]	**0,0295**
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
PT Rückenschmerzen				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	17/220 (7,7)	7/222 (3,2)	2,45 [1,04; 5,79]	**0,0339**
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	28/332 (8,4)	27/331 (8,2)	1,03 [0,62; 1,72][*]	0,897[*]
1199.434	1/54 (1,9)	1/27 (3,7)	0,50 [0,03; 7,69]	0,613
Metaanalyse[c]			1,01 [0,61; 1,66]	0,9723
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			2,43 [0,90; 6,56]	0,0799

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert[b]
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
unter Ausschluss der Doppelnullstudie 1199.434				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	10/220 (4,5)	4/222 (1,8)	2,52 [0,80; 7,92]	0,0996
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	3/332 (0,9)	13/331 (3,9)	0,23 [0,07; 0,80]*	**0,011***
1199.434	0/54 (0,0)	0/27 (0,0)	n.b.	n.b.
Metaanalyse			n.d.	
Adjustierter indirekter Vergleich[e]			10,96 [2,02; 59,54]	**0,0055**
unter Berücksichtigung der Doppelnullstudie 1199.434				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	10/220 (4,5)	4/222 (1,8)	2,52 [0,80; 7,92]	0,0996
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	3/332 (0,9)	13/331 (3,9)	0,23 [0,07; 0,80]*	**0,011***
1199.434	0/54	0/27	n.b.	n.b.
Metaanalyse[c]			0,26 [0,08; 0,83]	**0,0228**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			9,87 [1,92; 50,91]	**0,0062**
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	10/220 (4,5)	2/222 (0,9)	5,05 [1,12; 22,76]	**0,0184**
Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	9/332 (2,7)	12/331 (3,6)	0,75 [0,32; 1,75]*	0,501*
1199.434	2/54 (3,7)	0/27 (0,0)	n.b.	0,311
Metaanalyse[c]			0,86 [0,38; 1,94]	0,7233
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			5,84 [1,06; 32,33]	**0,0432**
SUE nach SOC und PT				
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	15/220 (6,8)	35/222 (15,8)	0,43 [0,24; 0,77]	**0,0030**

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert[b]
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	4/332 (1,2)	10/331 (3,0)	0,40 [0,13; 1,26]*	0,104*
1199.434	0/54 (0,0)	1/27 (3,7)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,155
Metaanalyse[c]			0,38 [0,13; 1,09]	0,0725
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			1,15 [0,34; 3,86]	0,8222
SOC Leber- und Gallenerkrankungen				
unter Ausschluss der Doppelnullstudie 1199.434				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	1/220 (0,5)	4/222 (1,8)	0,25 [0,03; 2,24]	0,1805
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	12/332 (3,6)	4/331 (1,2)	2,99 [0,97; 9,18]*	**0,044***
1199.434	0/54	0/27	n.b.	n.b.
Metaanalyse			n.d.	
Adjustierter indirekter Vergleich[e]			0,08 [0,01; 0,98]	**0,0483**
unter Berücksichtigung der Doppelnullstudie 1199.434				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-ILD (non-AF)	1/220 (0,5)	4/222 (1,8)	0,25 [0,03; 2,24]	0,1805
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INBUILD®	12/332 (3,6)	4/331 (1,2)	2,99 [0,97; 9,18]*	**0,044***
1199.434	0/54	0/27	n.b.	n.b.
Metaanalyse[c]			2,79 [0,95; 8,17]	0,0608
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,09 [0,01; 1,03]	0,0528

a: Studie FIBRONEER®-ILD: Für RR und OR wurden asymptotische 95%-Wald-Konfidenzintervalle berechnet, für RD Newcombe-Hybrid-Score-Konfidenzintervalle.
Studien INBUILD® & 1199.434: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985).
Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast bzw. Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden. Die Ergebnisse zum RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt.
b: Studien FIBRONEER®-ILD, INBUILD® & 1199.434: Der p-Wert wurde mittels Pearson Chi-Quadrat-Test berechnet.
c: Geschätzt mittels einer Metaanalyse nach einem Fixeffektmodell unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode.
d: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-ILD und Metaanalyse von INBUILD® und 1199.434. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Nintedanib zu erleiden. Die Ergebnisse zum RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt.
e: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-ILD und INBUILD®. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Nintedanib zu erleiden. Die Ergebnisse zum RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt.

n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert[b]
*entnommen aus Modul 4 der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in PF-ILD (2020) [28] Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Metaanalysen für UE nach SOC und PT

Für Nerandomilast liegt im Anwendungsgebiet PPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor: FIBRONEER®-ILD (siehe Tabelle 4-118). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

Für Nintedanib liegen im Anwendungsgebiet der PPF zum vorliegenden Endpunkt zwei nutzenbewertungsrelevante Studien vor: INBUILD® und 1199.434 (siehe Tabelle 4-118). Die Ergebnisse dieser Studien wurden vor der Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs in einer Metaanalyse zusammengeführt. Die Forest-Plots der Metaanalyse – inklusive Gewichten und Heterogenitätsmaßen – befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-122: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt indirekten Vergleich

Endpunkt	Alter	Geschlecht	FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)	Region	Radiologische Beurteilung der chronischen PPF	Zugrundeliegende ILD-Diagnose
Mortalität						
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache	0,3369[a]	0,4251	0,1136	0,0965[a]	0,4289[a]	0,6051[a]

Endpunkt	Alter	Geschlecht	FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)	Region	Radiologische Beurteilung der chronischen PPF	Zugrundeliegende ILD-Diagnose
Morbidität						
Zeit bis zur ersten CT-bestätigen akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache	0,2003	0,1105	0,2006[a]	0,0659[a]	0,1671	0,6804
Zeit bis zur ersten CT-bestätigen akuten Exazerbation	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Lebensqualität und Gesundheitszustand						
Veränderung des EQ-5D VAS	**0,0467**[a]	0,5001[a]	0,0641[a]	0,8646[a]	**0,0220**[a]	0,1218[a]
Nebenwirkungen						
Gesamtraten UE						
UE jeglichen Schweregrades	0,1605	0,9413	0,6842	0,1601[a]	0,6038	0,4949
SUE	0,6674	0,5571	0,5767	0,2383[a]	**0,0339**	0,8801
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,7651	0,6600	0,3446	0,8262[a]	0,8445	0,8088
UE jeglichen Schweregrades unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	0,8364	0,9025	0,4691	0,9516[a]	0,9091	0,6055
UE nach SOC und PT						
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**0,0198**	0,7831	0,5458	0,6121[a]	0,2310	0,1942
PT Diarrhö	**0,0219**	0,4597	0,3919	0,3616[a]	0,4635	0,4572
PT Erbrechen	0,0662	0,1851	n.d.	0,9525[a]	0,4317	n.d.
PT Oberbauchschmerzen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Radiologische Beurteilung der chronischen PPF**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,4271	0,7358	0,9302	0,7354[a]	0,6823	0,1803
PT Appetit vermindert	0,3448	0,9959	0,5388	0,6931[a]	0,4477	0,2981
SOC Untersuchungen	0,0892	0,6803	0,8388	0,2395[a]	0,7504	**0,0465**
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,9985	**0,0357**	0,6809	0,1086[a]	0,0532	0,1088
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	0,8205	0,6854	0,7643	0,5018[a]	0,9560	n.d.
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (unter Ausschluss der Doppelnullstudie 1199.434)	0,9656[a]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (unter Berücksichtigung der Doppelnullstudie 1199.434)	0,9086	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE nach SOC und PT						
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (unter Ausschluss der Doppelnullstudie 1199.434)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (unter Berücksichtigung der Doppelnullstudie 1199.434)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

a: Der p-Wert stammt aus dem indirekten Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-ILD und INBUILD®.

n.d.: Die Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenergebnisse

Unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens zur inhaltlichen Bewertung identifizierter Interaktionen (p-Wert des Interaktionstests <0,05) ist in der Gesamtbetrachtung durch keine der untersuchten Subgruppen von einer fazitrelevanten Effektmodifikation auszugehen. Es lässt sich bei der Betrachtung der aufgetretenen Interaktionen über die Endpunkte hinweg kein Muster erkennen.

In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Subgruppenergebnisse mit einem statistisch signifikanten p-Wert des Interaktionstests dargestellt. Alle weiteren Subgruppenergebnisse befinden sich im Anhang 4-G.

Statistisch signifikante Interaktionen traten für die Veränderung des EQ-5D VAS-Scores in den Kategorien Alter und radiologische Beurteilung der chronischen PPF auf. Für die Gesamtraten UE traten eine statistisch signifikante Interaktion bei SUE in der Kategorie radiologische Beurteilung der chronischen PPF auf. Innerhalb der UE nach SOC und PT traten statistisch signifikante Interaktionen bei SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und der PT „Diarrhö“ in der Kategorie Alter, für SOC „Untersuchungen“ in der Kategorie zugrundeliegende ILD-Diagnose und für SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ in der Kategorie Geschlecht auf.

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt Subgruppenkategorie	18 mg Nerandomilast vs. Placebo Adjustierte mittlere Differenz [95%-KI]	150 mg Nintedanib vs. Placebo Adjustierte mittlere Differenz [95%-KI]	Indirekter Vergleich[a] 18 mg Nerandomilast vs. 150 mg Nintedanib Adjustierte mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]
EQ-5D VAS-Score			
Veränderung des EQ-5D VAS-Scores zu Woche 52			
Alter[b] (p-Wert des Interaktionstests = **0,0467**[c])			
<65 Jahre	3,6 [-1,3; 8,5]	-1,0 [-5,2; 3,1]	4,7 [-1,7; 11,1]; 0,1535
≥65 Jahre	1,0 [-3,0; 4,9]	4,7 [1,3; 8,1]	-3,7 [-9,0; 1,5]; 0,1622
Radiologische Beurteilung der chronischen PPF[d] (p-Wert des Interaktionstest = **0,0220**[c])			
UIP oder UIP-ähnliches HRCT-Muster	0,2 [-3,4; 3,9]	4,2 [0,8; 7,6]	-3,9 [-8,9; 1,1]; 0,1246
anderes HRCT-Muster	6,4 [0,8; 12,0]	0,2 [-4,0; 4,5]	6,1 [-0,9; 13,2]; 0,0858

a: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-ILD und INBUILD®
b: Studie FIBRONEER®-ILD: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung×Subgruppe× Visite, HRCT-Muster (UIP-ähnlich/andere fibrotische Muster)×Visite, kontinuierlichem Ausgangswert×Visite und unstrukturierter Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen. Das Modell enthält Daten bis Woche 64.
Studie INBUILD®: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für HRCT-Muster (UIP-ähnlich/andere fibrotische Muster), Behandlung×Subgruppe, Behandlung×Subgruppe×Visite sowie kontinuierlichem Ausgangswert und Ausgangswert×Visite.

Endpunkt Subgruppenkategorie	18 mg Nerandomilast vs. Placebo Adjustierte mittlere Differenz [95%-KI]	150 mg Nintedanib vs. Placebo Adjustierte mittlere Differenz [95%-KI]	Indirekter Vergleich[a] 18 mg Nerandomilast vs. 150 mg Nintedanib Adjustierte mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]
c: Interaktions p-Wert berechnet mittels Cochran's Q-Test. d: Studie FIBRONEER®-ILD: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung×Subgruppe× Visite, kontinuierlichem Ausgangswert×Visite und unstrukturierter Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen. Das Modell enthält Daten bis Woche 64. Studie INBUILD®: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung×Subgruppe, Behandlung×Subgruppe×Visite sowie kontinuierlichem Ausgangswert und Ausgangswert×Visite. Werte >0 zeigen Verbesserung der VAS des EQ-5D zugunsten der Intervention an. Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse der Nebenwirkungen aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt Subgruppenkategorie	18 mg Nerandomilast vs. Placebo RR[b] [95%-KI]	150 mg Nintedanib vs. Placebo RR[c] [95%-KI]	Indirekter Vergleich[a] 18 mg Nerandomilast vs. 150 mg Nintedanib RR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtraten UE			
SUE			
Radiologische Beurteilung der chronischen PPF (p-Wert des Interaktionstest = **0,0339**[d])			
UIP oder UIP-ähnliches HRCT-Muster	0,97 [0,77; 1,23]	0,86 [0,71; 1,04]	1,13 [0,84; 1,53]; 0,4217
anderes HRCT-Muster	0,59 [0,40; 0,86]	0,96 [0,72; 1,26]	0,61 [0,38; 0,99]; **0,0453**
UE nach SOC und PT			
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Alter (p-Wert des Interaktionstests = **0,0198**[d])			
<65 Jahre	0,86 [0,59; 1,25]	1,89 [1,53; 2,35]	0,46 [0,30; 0,70]; **0,0004**
≥65 Jahre	1,41 [1,08; 1,84]	1,66 [1,44; 1,91]	0,85 [0,63; 1,15]; 0,2904
PT Diarrhö			
Alter (p-Wert des Interaktionstests = **0,0219**[d])			
<65 Jahre	0,94 [0,51; 1,76]	3,36 [2,35; 4,81]	0,28 [0,14; 0,58]; **0,0005**
≥65 Jahre	2,01 [1,29; 3,14]	2,58 [2,05; 3,23]	0,78 [0,47; 1,29]; 0,3330
SOC Untersuchungen			
Zugrundeliegende ILD-Diagnose (p-Wert des Interaktionstests = **0,0465**[d])			
iNSIP	1,45 [0,69; 3,06]	2,74 [1,41; 5,33]	0,53 [0,20; 1,44]; 0,2142
IIP	2,06 [0,96; 4,42]	1,26 [0,75; 2,12]	1,63 [0,65; 4,12]; 0,3009
HP	0,54 [0,21; 1,37]	n.b.	n.b.
autoimmune ILD	0,91 [0,53; 1,57]	2,72 [1,69; 4,37]	0,34 [0,16; 0,69]; **0,0031**

Endpunkt Subgruppenkategorie	18 mg Nerandomilast vs. Placebo RR[b] [95%-KI]	150 mg Nintedanib vs. Placebo RR[c] [95%-KI]	Indirekter Vergleich[a] 18 mg Nerandomilast vs. 150 mg Nintedanib RR [95%-KI]; p-Wert
andere ILD	1,65 [0,68; 3,95]	1,53 [0,82; 2,88]	1,07 [0,36; 3,16]; 0,8981
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests = **0,0357**[d])			
männlich	0,44 [0,16; 1,20]	2,68 [1,23; 5,83]	0,16 [0,05; 0,58]; **0,0052**
weiblich	0,97 [0,32; 2,92]	0,83 [0,40; 1,75]	1,17 [0,31; 4,40]; 0,8195

a: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-ILD und Metaanalyse von INBUILD® und 1199.434. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Nintedanib zu erleiden. Die Ergebnisse zum RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt.
b: Für RR und OR wurden asymptotische 95%-Wald-Konfidenzintervalle berechnet, für RD Newcombe-Hybrid-Score-Konfidenzintervalle. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Placebo zu erleiden. Die Ergebnisse zum RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt.
c: Geschätzt mittels einer Metaanalyse nach einem Fixeffektmodell unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden. Die Ergebnisse zum RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt.
d: Interaktions p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Test für Homogenität des RRs.

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung: Patient	Verblindung: Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-125 *ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die

entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-128 *ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.2.5.5.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-130: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.2.5.5.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-ILD

Evidenzstufe

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie FIBRONEER®-ILD herangezogen. Entsprechend der nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 VerfO vorgenommenen Klassifizierung der Evidenzstufen handelt es sich hierbei um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib [7].

Studienqualität

Die Studie FIBRONEER®-ILD ist eine RCT, mit einer medianen Beobachtungsdauer von etwa 17 Monaten. Die Studie untersuchte in einer 1:1:1-Randomisierung Nerandomilast in den Dosierungen 9 mg[39] (zweimal täglich) und 18 mg (zweimal täglich) gegenüber Placebo.

Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie mit Nintedanib eingeschlossen, als auch Patientinnen und Patienten, die keine antifibrotische Hintergrundtherapie einnahmen oder planten. Die antifibrotische Behandlung war Stratifizierungsfaktor, wodurch eine gleiche Verteilung von Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie gewährleistet wurde.

Für die Patientinnen und Patienten mit antifibrotischer Hintergrundtherapie (43% der Studienpopulation) ist ein direkter Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Nintedanib möglich. Für die Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie wurde ergänzend ein indirekter Vergleich durchgeführt.

Die Effekte von Nerandomilast gegenüber der zVT wurden anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht. Das Verzerrungspotenzial der Studie FIBRONEER®-ILD wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Anhang 4-F). Alle Studienbeteiligten (Patientinnen und Patienten, Prüfärztinnen und -ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patientinnen und Patienten in den Behandlungsgruppen gewährleistet war. Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden

[39] Entsprechend der Fachinformation wird die Dosierung von 9 mg nicht als Anfangsdosierung für Nerandomilast empfohlen, weshalb die Daten des 9 mg-Dosierungsarms in der vorliegenden Nutzenbewertung aus formalen Gründen nicht in die bewertungsrelevanten Analysen einbezogen werden.

Studienarme adäquat war. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Die Studie FIBRONEER®-ILD wurde in 44 Ländern in 403 Studienzentren durchgeführt. Es handelt sich mit insgesamt 1.178 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten um die größte randomisierte Phase-III-Studie, die bislang im Anwendungsgebiet der seltenen Erkrankung PPF durchgeführt wurde. Die Ergebnissicherheit der Studie ist als sehr hoch zu bewerten.

Validität der Endpunkte

Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Endpoint Adjudication Committee, EAC) beurteilte alle Todesfälle (einschließlich der Überprüfung der primären Todesursache sowie der Zuordnung aller Todesfälle zu einer kardiovaskulären, respiratorischen, nicht-kardiovaskulären/nicht-respiratorischen oder unklaren Ursache). Darüber hinaus bewertete das Komitee alle unerwünschten Ereignisse, die als Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) oder als Vaskulitis klassifiziert wurden. Das EAC bestand aus zwei Unterausschüssen, einem Gremium, das für die Beurteilung von MACE- und Todesfallereignisse als klinisches Endpunktkomitee zuständig war (Endpoint Adjudication Cardiovascular Committee, EACC), und einem Gremium, das Vaskulitisereignisse bewertete (Endpoint Adjudication Vasculitis Committee, EAVC).

Die Mitglieder des EAC waren Fachärztinnen und Fachärzte mit ausgewiesener Expertise in den jeweiligen therapeutischen Fachgebieten.

Der Endpunkt „akute Exazerbationen“ wurde in der Studie FIBRONEER®-ILD entsprechend den Empfehlungen zur Diagnose akuter Exazerbationen bei Patientinnen und Patienten mit progredienter ILD definiert und folgt den aktuellen Diagnosekriterien nach Collard et al. 2016, in denen Infektionen als Auslöser akuter Exazerbationen nicht mehr ausgeschlossen sind. Eine Adjudizierung von akuten Exazerbationen wurde nicht durchgeführt.

Die durchgeführten Analysen beruhen auf dem ITT-Prinzip. Den Analysen zur Wirksamkeit liegt das „Full Analysis Set“ zugrunde, die Analysen zu UE basieren auf dem „Treated Set“. In den Dossieranalysen umfassen diese beiden Analysesets alle Patientinnen und Patienten, die dem 18 mg-Nerandomilast-Arm oder dem Placebo-Arm randomisiert zugewiesen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die in Abschnitt 4.2.5.4 erläuterten Sensitivitätsanalysen, die im Rahmen der Studie FIBRONEER®-ILD präspezifiziert waren, belegen die Robustheit der Studienergebnisse.

Das Verzerrungspotenzial wurde in Abschnitt 4.3.1.3 für die Endpunkte einzeln bewertet und jeweils als niedrig eingestuft. Tabelle 4-131 gibt einen Überblick über die Einstufung der Ergebnissicherheit nach Endpunktkategorie differenziert nach Verzerrungspotenzial, Verblindung der Erhebung, Umsetzung des ITT-Prinzips und ergebnisunabhängiger Berichterstattung der Studie FIBRONEER®-ILD.

Tabelle 4-131: Zusammenfassung der Ergebnissicherheit nach Endpunktkategorie aus RCT

Studie FIBRONEER®-ILD					
Verzerrungs-potenzial	**Verblindung Erhebung**	**Umsetzung ITT-Prinzip**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Sonstige Aspekte / Erläuterung**	**Ergebnis-sicherheit**
Mortalität					
niedrig	ja	ja	ja	keine	hoch
Morbidität					
niedrig	ja	ja	ja	keine	hoch
Lebensqualität und Gesundheitszustand					
niedrig	ja	ja	ja	keine	hoch
Nebenwirkungen					
niedrig	ja	ja	ja	keine	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Validität der Teilpopulationen

Für das vorliegende Dossier wurde für die vorgelegten direkten und indirekten Vergleiche aus den Studienarmen 18 mg Nerandomilast und Placebo der Gesamtstudie post-hoc zwei Teilpopulationen gebildet:

- Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib Hintergrundtherapie zu Studienbeginn (43% der Studienpopulation). Für diese ist ein direkter Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.
- Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie zu Studienbeginn (57% der Studienpopulation). Für diese wurde ergänzend ein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Placebo gegenüber Nintedanib durchgeführt.

Die Selektion der Teilpopulationen wurde ausgehend von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen und beruht damit auf objektiven Kriterien. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung für das Merkmal „antifibrotische Behandlung“ ist eine ausgeglichene Zuteilung zu den Studienarmen gewährleistet.

Fazit zur Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend liegt mit der Studie FIBRONEER®-ILD eine sehr große, hochwertige, aussagekräftige Studie vor. Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der Studie FIBRONEER®-ILD wird eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht. Die Nachweise sind also geeignet, einen Hinweis für einen Zusatznutzen von Nerandomilast gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet der PPF abzuleiten.

Metaanalyse der Nintedanib-Studien INBUILD® und 1199.434 (für den ergänzenden indirekten Vergleich)

Für den ergänzenden indirekten Vergleich werden die Studien INBUILD® und 1199.434 herangezogen. Die Studie INBUILD® wurde in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet [3]. Bei beiden dargestellten Studien handelt es sich jeweils um RCT (Evidenzlevel Ib), deren Ergebnisse – wenn möglich – metaanalytisch quantitativ zusammengefasst wurden (Evidenzlevel Ia) [7].

Das Verzerrungspotential der Studien wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (Anhang 4-F). Alle Studienbeteiligten (Patientinnen und Patienten, Prüfärztinnen und -ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patientinnen und Patienten in den Behandlungsgruppen gewährleistet war. Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studienarme adäquat war. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Mit insgesamt 744 Patientinnen und Patienten liegt aus den Studien INBUILD® und 1199.434 umfangreiche Evidenz für Nintedanib vor. Zusätzlich wurde im Rahmen der Metaanalyse die Heterogenität zwischen den Studien geschätzt und als niedrig bewertet.

Die in den beiden Studien betrachteten Endpunkte stellen – wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 begründet – patientenrelevante Endpunkte dar, und sind in ihren Operationalisierungen valide.

Der Endpunkt „akute Exazerbationen“ wurde in den Nintedanib-PPF-Studien INBUILD® und 1199.434 entsprechend den Empfehlungen zur Diagnose akuter Exazerbationen bei Patientinnen und Patienten definiert mit progredienter ILD definiert und folgt den aktuellen Diagnosekriterien nach Collard et al. 2016, in denen Infektionen als Auslöser akuter Exazerbationen nicht mehr ausgeschlossen sind. Eine Adjudizierung von akuten Exazerbationen wurde nicht durchgeführt.

Insgesamt liegt für die Studien INBUILD® und 1199.434 auf Basis der Evidenzstufe, der Studienqualität und Validität der Endpunkte jeweils eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise vor.

Aussagekraft des ergänzenden indirekten Vergleichs

Für die Patientinnen und Patienten aus der Studie FIBRONEER®-ILD ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie zu Studienbeginn, wurde ergänzend ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [86] für Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo vorgelegt (siehe Abschnitt 4.3.2.1). Auf der Seite von Nerandomilast wurden die non-AF-Patientinnen und -Patienten der Studie FIBRONEER®-ILD und auf der Seite von Nintedanib eine metaanalytische Zusammenfassung (siehe Abschnitt 4.2.5.3) der beiden Studien INBUILD® und 1199.434 herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Damit gehen in den indirekten Vergleich Nachweise der Evidenzstufe Ib auf der Nerandomilast-Seite ein, und auf der Nintedanib-Seite Evidenz der Stufe Ia. Für die untersuchten Ähnlichkeitsannahmen der drei eingeschlossenen Studien zeigt sich der größte Unterschied

zwischen den beiden Nintedanib-Studien hinsichtlich des Merkmals „Region“, der sich bei zusammenfassender Betrachtung der beiden Studien ausgleicht (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.4). Auf dieser Grundlage kann von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien ausgegangen werden, die die Durchführung eines validen indirekten Vergleichs ermöglicht.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die direkt vergleichende Evidenz aus der Studie FIBRONEER®-ILD herangezogen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Hintergrund und Einordnung der vorliegenden Evidenz

Im Folgenden wird das Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nerandomilast gegenüber der zVT für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, (gesundheitsbezogene) Lebensqualität und Gesundheitszustand sowie Nebenwirkungen beschrieben.

Bei der chronischen PPF handelt es sich um einen rasch fortschreitend, fibrosierenden Phänotyp der ILD, welcher bei der Mehrheit der Erkrankten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann. Die Einführung des in dieser Indikation einzig zugelassenen antifibrotischen Wirkstoffs Nintedanib hat die Prognose betroffener Patientinnen und Patienten zwar verbessert; dennoch bleibt die Sterblichkeit weiterhin hoch [15-19]. Entsprechend besteht nach wie vor ein sehr hoher therapeutischer Bedarf für neue Wirkansätze, die das Fortschreiten der PPF verhindern oder verlangsamen können und so die Sterblichkeit senken.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie FIBRONEER®-ILD zugrunde gelegt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Nerandomilast bei Patientinnen und Patienten mit PPF belegt. Patientinnen und Patienten mit IPF[40] waren in dieser Studie nicht eingeschlossen und wurden in einer separaten Studie (FIBRONEER®-IPF) untersucht. In der Studie FIBRONEER®-ILD erhielten 43% der Patientinnen und Patienten zusätzlich zur Gabe von Nerandomilast eine antifibrotische Hintergrundtherapie bestehend aus Nintedanib. Die Studie erlaubt für diese Patientinnen und Patienten einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA benannten zVT Nintedanib.

An der Studie FIBRONEER®-ILD konnten auch Patientinnen und Patienten teilnehmen, die aktuell nicht mit Nintedanib behandelt wurden und keine Behandlung planten. Für diese Patientengruppe wird im Rahmen der vorliegende Nutzenbewertung ergänzend ein indirekter Vergleich von Nerandomilast 18 mg (zweimal täglich) gegenüber Nintedanib 150 mg (zweimal täglich) über den Brückenkomparator Placebo durchgeführt und die Ergebnisse ergänzend am Ende des Abschnitts berichtet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Gesamtmortalität

Bei dem in der Studie FIBRONEER®-ILD unmittelbar erhobenen Endpunkt "Gesamtmortalität" operationalisiert als die *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* zeigte sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie unter Nerandomilast ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil gegenüber der zVT (siehe Tabelle 4-132). Das relative Risiko für das Auftreten eines Todesfalls wurde unter der Behandlung mit Nerandomilast um etwa 46% reduziert (HR [95%-KI]: 0,54 [0,30; 0,97]). Dies belegt eindrucksvoll den durch Nerandomilast erreichbaren Vorteil in der Behandlung der PPF bezüglich der Gesamtmortalität.

Tabelle 4-132: Bewertung des Zusatznutzens - Mortalität (Direkter Vergleich)

Direkter Vergleich (NIN-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo	
Endpunkt Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Gesamtmortalität	
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache	
Direkter Vergleich (NIN-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo HR: 0,54 [0,30; 0,97]; p=**0,0407**	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis

a: Direkter Vergleich 18 mg Nerandomilast vs. Placebo bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-ILD.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

[40] Aus zulassungshistorischen Gründen wird die IPF, die als Modellerkrankung einer progredient fibrosierenden ILD gilt, nicht als Teil der Indikation PPF betrachtet.

Im Vergleich zu Placebo zeigte sich bei Patientinnen und Patienten ohne bestehende Nintedanib-Hintergrundtherapie unter Nerandomilast ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil (siehe Abbildung 50). Das Sterberisiko war unter der Behandlung mit Nerandomilast gegenüber Placebo um etwa 55% reduziert (HR [95%-KI]: 0,45 [0,24; 0,82]). Auch im ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo ergab sich unter Nerandomilast eine Reduktion des Sterberisikos um etwa 44% (HR [95%-KI]: 0,56 [0,27; 1,17]) (siehe Tabelle 4-136).

Wenngleich die vorliegende Nutzenbewertung Patientinnen und Patienten mit PPF behandelt, liefert die aufgrund zulassungshistorischer Abgrenzung separat betrachtete IPF angesichts gemeinsamer pathobiologischer Merkmale wertvolle Evidenz, um die Wirkung von Nerandomilast übergeordnet für Patientinnen und Patienten mit progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen zu betrachten.

In beiden FIBRONEER®-Studien zeigt sich über IPF und PPF hinweg ein konsistentes Muster eines reduzierten Mortalitätsrisikos unter Nerandomilast im Vergleich zur zVT. Sowohl für Patientinnen und Patienten mit als auch ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie ist unter Nerandomilast eindrucksvoll ein Behandlungsvorteil gegenüber Placebo zu beobachten. Aufgrund der formal erforderlichen Reduzierung auf nur zwei Studienarme und der Beschränkung auf die zVT-konforme Studienpopulation ergeben sich begrenzte Ereigniszahlen, sodass nicht in allen Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen werden kann. Unabhängig davon deuten die gleichgerichteten Effekte zugunsten von Nerandomilast auf einen relevanten Behandlungsvorteil hin. Abbildung 50 untermauert, dass die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz in der Effektrichtung einheitlich einen Mortalitätsvorteil von Nerandomilast demonstriert.

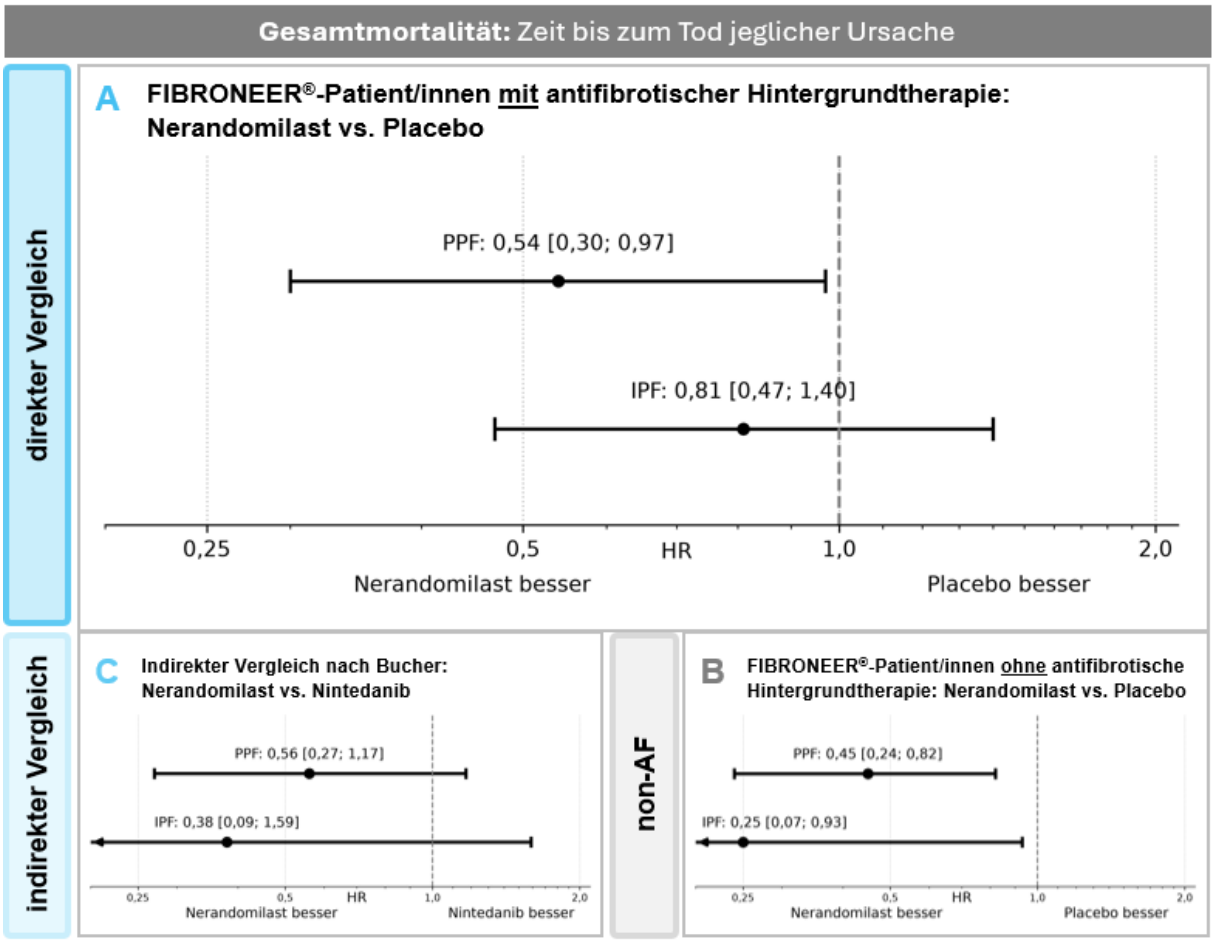


Abbildung 50: Gesamtüberleben unter Nerandomilast in PPF und IPF

Ergebnisse zur Gesamtmortalität (*Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache*) für die Vergleiche A bis C:

A: Direkte Vergleiche für Nerandomilast 18 mg vs. Placebo (jeweils mit antifibrotischer Hintergrundtherapie) aus FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund) bzw. FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund).

B: Direkte Vergleiche für Nerandomilast 18 mg vs. Placebo (jeweils ohne antifibrotische Hintergrundtherapie) aus FIBRONEER®-ILD (non-AF) bzw. FIBRONEER®-IPF (non-AF).

C: Indirekte Vergleiche nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo. Hierbei wurde der Nerandomilast-Schätzer für PPF aus FIBRONEER®-ILD (non-AF) und für IPF aus FIBRONEER®-IPF (non-AF) genutzt. Die Nintedanib-Schätzer stammen für PPF aus einer Metaanalyse der Studien INBUILD® und 1199.434 sowie für IPF aus einer Metaanalyse der Studien INPULSIS®-1 & -2, 1199.187 und TOMORROW.

HR kleiner als 1 zeigen einen Vorteil von Nerandomilast.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die konsistenten Effekte der direkten und indirekten Evidenz belegen eindrucksvoll den durch Nerandomilast erreichbaren Vorteil in der Behandlung der PPF bezüglich der Gesamtmortalität.

In der Endpunktkategorie **Mortalität** ergibt sich gemäß AM-NutzenV für Nerandomilast ein **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT.

Morbidität

Eine chronische PPF ist mit einer hohen Symptomlast und einer erheblichen Einschränkung des Gesundheitszustands verbunden. Neben der Verlangsamung der Krankheitsprogression stellt daher die Symptomkontrolle ein zentrales Therapieziel dar.

Der fortschreitende, irreversible Verlust der Lungenfunktion ist das Kernmerkmal chronisch progredient fibrosierender ILD. Die Lungenfunktion wird üblicherweise mittels der FVC bestimmt und wird als eines der wichtigsten Instrumente zum Erfassen der Krankheitsprogression angesehen [22, 27]. Durch die zunehmende Fibrosierung verliert die Lunge mehr und mehr ihre Funktionsfähigkeit und ist irgendwann nicht mehr in der Lage, den Körper ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Der Beginn einer Langzeit-Sauerstofftherapie beziehungsweise eine Zunahme des Sauerstoffbedarfs ist somit ebenfalls Ausdruck einer fortgeschrittenen Krankheitsprogression. Eine wesentliche Komplikation im Krankheitsverlauf einer chronisch progredient fibrosierender ILD sind akute Exazerbationen. Diese treten zusätzlich zur chronisch progredienten Verschlechterung der Lungenfunktion auf und stellen Notfallsituationen dar. Akute Exazerbationen sind mit einer hohen Mortalität assoziiert und haben erhebliche prognostische Bedeutung. Sie führen häufig zu einer dauerhaften Verschlechterung des klinischen Zustands und markieren oftmals einen Wendepunkt im Krankheitsverlauf.

Akute Exazerbationen traten bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD unter Nerandomilast deutlich seltener auf als unter der zVT Nintedanib. In den Analysen zum Endpunkt „akute Exazerbationen“ operationalisiert als *Zeit bis zur ersten CT-bestätigen akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache* sowie *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache* zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-ILD konsistent statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-133). Das relative Risiko für eine „CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod“ bzw. „akute Exazerbation oder Tod“ war unter der Behandlung von Nerandomilast jeweils um 42% geringer als bei Patientinnen und Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,58 [0,35; 0,96] bzw. 0,58 [0,36; 0,94]).

Auch bei der FVC zeigt sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie ein statistisch signifikanter Vorteil von Nerandomilast hinsichtlich der Lungenfunktion (siehe Tabelle 4-133). Die *Veränderung der FVC* war um 82,9 ml reduziert (82,9 ml [21,3; 144,6]). Für Hospitalisierungen sowie den Sauerstoffbedarf ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Patientenberichtete Symptome (Dyspnoe, Husten, Fatigue) und symptombezogene Beeinträchtigungen wurden mittels L-PF und PGI-S erfasst; aus den vorliegenden Ergebnissen ergibt sich kein Hinweis auf einen zusätzlichen Vorteil von Nerandomilast.

Tabelle 4-133: Bewertung des Zusatznutzens - Morbidität (Direkter Vergleich)

Direkter Vergleich (NIN-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo	
Endpunkt Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Forcierte Vitalkapazität (FVC)	
FVC-Veränderung [ml]	
FVC-Verlust Woche 52: 82,9 ml [21,3; 144,6]; **p=0,0086**	**gering** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Akute Exazerbationen	
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	
HR: 0,58 [0,35; 0,96]; p=**0,0353**	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Akute Exazerbationen oder Tod	
HR: 0,58 [0,36; 0,94]; **p=0,0264**	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung	
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod	
HR: 0,90 [0,61; 1,32]; p=0,5828	Zusatznutzen nicht belegt
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod	
HR: 0,88 [0,61; 1,27]; p=0,5098	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamthospitalisierung	
Gesamthospitalisierung oder Tod	
HR: 1,01 [0,71; 1,42]; p=0,9669	Zusatznutzen nicht belegt
Sauerstoffbedarf	
Beginn einer Sauerstofftherapie	
HR: 1,04 [0,60; 1,80]; p=0,8981	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation	
HR: 0,99 [0,72; 1,37]; p=0,9599	Zusatznutzen nicht belegt
L-PF	
Veränderung des L-PF	
Veränderung des L-PF-Gesamtscores Woche 64: 0,0 [-3,7; 3,7]; p=0,9975 *Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores* Woche 64: -0,2 [-3,8; 3,4]; p=0,9141 *Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores* Woche 64: -0,3 [-4,2; 3,5]; p=0,8613 *Veränderung des L-PF-Husten-Scores*	Zusatznutzen nicht belegt

Direkter Vergleich (NIN-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo	
Endpunkt Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Woche 64: -0,4 [-5,8; 5,0]; p=0,8858 *Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores* Woche 64: 0,8 [-2,9; 4,6]; p=0,6571	
Verschlechterung des L-PF	
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores um ≥15 Punkte HR: 0,94 [0,67; 1,32]; p=0,7393 *Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um ≥15 Punkte* HR: 1,02 [0,75; 1,41]; p=0,8807 *Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um ≥15 Punkte* HR: 1,04 [0,74; 1,45]; p=0,8273 *Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um ≥15 Punkte* HR: 1,01 [0,75; 1,35]; p=0,9588 *Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores um ≥15 Punkte* HR: 1,17 [0,88; 1,55]; p=0,2853	Zusatznutzen nicht belegt
PGI-S	
Veränderung des PGI-S	
Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Scores Woche 64: 0,0 [-0,2; 0,2]; p=0,9189 *Veränderung des PGI-S Husten-Scores* Woche 64: 0,1 [-0,2; 0,4]; p=0,5325	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung des PGI-S	
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Score um ≥1 Punkt HR: 0,94 [0,69; 1,26]; p=0,6580 *Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Husten-Score um ≥1 Punkt* HR: 1,11 [0,83; 1,47]; p=0,4857	Zusatznutzen nicht belegt
a: Direkter Vergleich 18 mg Nerandomilast vs. Placebo bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-ILD. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Damit bedeutet die Behandlung mit Nerandomilast für die Patientinnen und Patienten eine relevante Verbesserung der Morbidität, sowohl im Hinblick auf die schwerwiegende Komplikation der akuten Exazerbation als auch bezüglich der Lungenfunktion.

In der Endpunktkategorie **Morbidität** ergibt sich gemäß AM-NutzenV für Nerandomilast ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** aufgrund einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. Folgekomplikationen (akute Exazerbationen).

Lebensqualität und Gesundheitszustand

Die chronische PPF führt zu erheblichen Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und allgemeinem Wohlbefinden betroffener Patienten. Symptome wie Dyspnoe, Husten, Fatigue sowie eingeschränkte Mobilität beeinträchtigen die Teilhabe der Patientinnen und Patienten am gesellschaftlichen und sozialen Leben. Aufgrund der kontinuierlichen Progression der chronischen PPF besteht ein wichtiges Therapieziel in der Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Krankheitsverlauf. Die in der FIBRONEER®-ILD erhobenen Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich in die Kategorien des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-VAS-Score) und der erkrankungsbezogenen Lebensqualität (L-PF Impact-Score) einordnen.

Patientenberichtete Symptome und Beeinträchtigungen wurden mittels EQ-5D-VAS und L-PF erfasst; aus den vorliegenden Ergebnissen ergibt sich kein Hinweis auf einen zusätzlichen Vorteil von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-134).

Tabelle 4-134: Bewertung des Zusatznutzens - Lebensqualität und Gesundheitszustand (Direkter Vergleich)

Direkter Vergleich (NIN-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo	
Endpunkt Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS-Score)	
Veränderung zu Woche 64: MWD: -0,3 [-4,0; 3,4]; p=0,8803	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungsbezogenen Lebensqualität (L-PF-Impact-Score)	
Veränderung des L-PF-Impact-Scores	
Veränderung zu Woche 64: MWD: 0,6 [-3,6; 4,8]; p=0,7754	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores um ≥15 Punkte	
HR: 0,97 [0,70; 1,35]; p=0,8661	Zusatznutzen nicht belegt

a: Direkter Vergleich 18 mg Nerandomilast vs. Placebo bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-ILD.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich gemäß AM-NutzenV für Nerandomilast **kein Zusatznutzen**.

Nebenwirkungen

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Dimension Nebenwirkungen werden Auswertungen zu Gesamtraten von UE und Auswertungen nach SOC und PT vorgelegt. Es wurden jeweils UE jeglichen Schweregrades, schwere UE sowie SUE betrachtet.

Als weitere Sicherheitsendpunkte werden Analysen zu Angstzuständen und Depressionen der Patientinnen und Patienten betrachtet („HADS“, *HADS Anxiety-Score*, *HADS Depression-Score*) sowie Auswertungen zu Suizidgedanken oder suizidales Verhalten („C-SSRS“).

Gesamtraten UE sowie UE nach SOC und PT

Die Auswertungen zu den UE-Gesamtraten (*UE jeglichen Schweregrades, Schwere UE [CTCAE-Grad ≥3], SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten*) zeigen – unabhängig von der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse – bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie weder einen Vor- noch ein Nachteil von Nerandomilast gegenüber der zVT (siehe Tabelle 4-135).

In den Analysen der UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT sind bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie für UE nach SOC und PT in der SOC „Herzerkrankungen“, der SOC „Gefäßerkrankungen“, der SOC „Augenerkrankungen“ und dem PT „Diarrhö“ statistisch signifikante Nachteile für Nerandomilast zu beobachten. In den Analysen der SUE nach SOC und PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Nerandomilast in der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen“. Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nerandomilast trat im PT „Zustand verschlimmert“[41] auf. Bei den Analysen der schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT traten keine statistisch signifikanten Effekte auf (siehe Tabelle 4-135).

Die in der Studie FIBRONEER®-ILD beobachteten Nachteile für Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie sind somit insbesondere auf unerwünschte Ereignisse im PT „Diarrhö“ zurückzuführen. Bei der Diarrhö handelt es sich um eine bekannte, in der Fachinformation gelistete Nebenwirkung von Nerandomilast. Weitergehend werden im European Public Assessment Report (EPAR) die unerwünschten Ereignisse im PT „Diarrhö“ in den FIBRONEER®-Studien dahingehend eingeordnet, dass die Ereignisse innerhalb der ersten 3 Monate der Studie auftraten und eine Dauer von 2 Wochen aufwiesen. Das Auftreten von Diarrhöen ist in der Behandlung der PPF aus der Therapie mit Nintedanib bekannt und tritt unter Nerandomilast in einem wesentlich geringeren Ausmaß auf (zum Vergleich: PT „Diarrhö“ in der Nintedanib-Studie INBUILD®: 72,3% (Nintedanib) vs. 25,7% (Placebo)).

Die – über das Ergebnis zum PT „Diarrhö“ hinaus – weiteren beobachteten Signifikanzen für UE nach SOC und PT werden in der Fachinformation nicht als Nebenwirkung geführt. Über die gesamte Evidenz hinweg zeigt sich für diese Ereignisse kein einheitliches Bild. So zeigt sich weder in der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne Nintedanib-Hintergrundtherapie

[41] Eine berichtete Verschlechterung eines bereits vorbestehenden medizinischen Zustands bzw. einer bestehenden Erkrankung.

noch über die Indikationen hinweg eine erhöhte Rate an Herzerkrankungen, Gefäß-erkrankungen, Augenerkrankungen oder Neubildungen. Auch in anderen Studien zu Nerandomilast oder für andere Substanzen der Wirkstoffklasse der Phosphodiesterase (PDE)-4-Hemmer hat sich kein erhöhtes Risiko gezeigt.

In den Analysen zum HADS zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-ILD keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Analysen zum C-SSRS zeigten keine klinisch bedeutsamen Veränderungen im Zeitverlauf und keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-135: Bewertung des Zusatznutzens - Nebenwirkungen (Direkter Vergleich)

Direkter Vergleich (NIN-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo	
Endpunkt Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Gesamtraten UE	
UE jeglichen Schweregrades	
RR: 0,99 [0,95; 1,03]; p=0,5929 RR[b]: 0,98 [0,94; 1,03]; p=0,4350	Kein signifikanter Gruppenunterschied
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	
RR: 1,13 [0,89; 1,44]; p=0,2969 RR[b]: 1,14 [0,89; 1,47]; p=0,2928	Kein signifikanter Gruppenunterschied
Schwerwiegende UE (SUE)	
RR: 1,04 [0,84; 1,29]; p=0,7034 RR[b]: 1,06 [0,84; 1,33]; p=0,6219	Kein signifikanter Gruppenunterschied
UE, die zum Therapieabbruch führten	
RR: 1,17 [0,69; 1,99]; p=0,5478 RR[b]: 1,37 [0,74; 2,51]; p=0,3108	Kein signifikanter Gruppenunterschied
UE nach SOC und PT	
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (UE) *Diarrhö (PT) (UE)* RR: 1,34 [1,05; 1,70]; p= 0,0184 *Herzerkrankungen (SOC) (UE)* RR: 1,86 [1,03; 3,35]; p= 0,0356 *Gefäßerkrankungen (SOC) (UE)* RR: 2,32 [1,09; 4,92]; p= 0,0227 *Augenerkrankungen (SOC) (UE)* RR: 5,96 [1,36; 26,25]; p= 0,0066 *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) (SUE)* RR: 5,47 [1,23; 24,30]; p= 0,0113	Nachteil
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort (SOC) (SUE)	Vorteil

Direkter Vergleich (NIN-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo	
Endpunkt Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Zustand verschlimmert (PT) (SUE) RR: 0,54 [0,29; 0,99]; p= 0,0413	
Weitere Sicherheitsendpunkte	
HADS Anxiety-Score	
Adjustierte mittlere Differenz Woche 64: 0,0 [-0,6; 0,7]; p=0,9054	Zusatznutzen nicht belegt
HADS Depressions-Score	
Adjustierte mittlere Differenz Woche 64: 0,4 [-0,2; 1,0]; p=0,1809	Zusatznutzen nicht belegt
Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (C-SSRS)	
Deskriptiv: Es wurden keine klinisch bedeutsamen Veränderungen im Zeitverlauf und keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.	Zusatznutzen nicht belegt
a: Direkter Vergleich 18 mg Nerandomilast vs. Placebo bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-ILD.	
b: Unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In der Gesamtschau der Sicherheitsendpunkte ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie kein Hinweis auf einen relevanten Vor- oder Nachteil von Nerandomilast gegenüber der zVT.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich gemäß AM-NutzenV für Nerandomilast **kein Zusatznutzen**.

In der Gesamtschau weist Nerandomilast für Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie gegenüber der zVT Nintedanib eindrucksvolle Vorteile in der Gesamtmortalität und bei akuten Exazerbationen auf, welche die beobachteten UE überwiegen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen klinisch relevanten Vorteil von Nerandomilast.

Ergänzende Evidenz

Die Studie FIBRONEER®-ILD umfasste auch Patientinnen und Patienten ohne Nintedanib-Hintergrundtherapie, sofern sie keine (erneute) Behandlung mit Nintedanib planten. Um formal einen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT Nintedanib auch für diese Patientengruppe zu ermöglichen, wurde ergänzend ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Hierzu wurden die randomisierten, placebokontrollierten Phase III-Studien FIBRONEER®-ILD (Nerandomilast), INBUILD® und 1199.434 (jeweils Nintedanib) zugrunde

gelegt, welche Patientinnen und Patienten mit progredient fibrosierender Lungenerkrankung ohne IPF eingeschlossen hatten. Der adjustierte indirekte Vergleich erfolgte über den Brückenkomparator Placebo (+BSC).

Der durchgeführte indirekte Vergleich von Nerandomilast gegenüber der zVT Nintedanib ergänzt die Ergebnisse des direkten Vergleichs und zeigt insbesondere für die Mortalität eine konsistente Effektrichtung zugunsten von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-136). Auch bei akuten Exazerbationen zeigt sich ein gleichgerichteter Vorteil. Darüber hinaus zeigt Nerandomilast im indirekten Vergleich gegenüber Nintedanib ein deutlich günstigeres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Dies wird insbesondere durch statistisch signifikante Vorteile bei unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, sowie bei gastrointestinalen Ereignissen einschließlich Diarrhö gestützt. Neben der deutlich geringeren Häufigkeit von Diarrhö unter Nerandomilast spricht das signifikante geringere Auftreten von Oberbauchschmerzen und Erbrechen dafür, dass die gastrointestinalen Belastungen im Vergleich zu Nintedanib spürbar weniger ausgeprägt sind. Darüber hinaus zeigen sich weitere Vorteile in mehreren Systemorganklassen, insbesondere hinsichtlich der Leberfunktionsstörungen (SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“, SOC „Untersuchungen“).-Insgesamt lässt sich Nerandomilast damit im indirekten Vergleich klar von Nintedanib abgrenzen und weist gegenüber der zVT ein vorteilhaftes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf.

Tabelle 4-136: Ergänzende Evidenz - Indirekter Vergleich

Endpunkt	**Indirekter Vergleich[a]:** 18 mg Nerandomilast vs. 150 mg Nintedanib Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Mortalität	
Gesamtmortalität	
Tod jeglicher Ursache	HR: 0,56 [0,27; 1,17]; p=0,1212
Morbidität	
Akute Exazerbationen	
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	HR: 0,84 [0,46; 1,52]; p=0,5616
Lebensqualität und Gesundheitszustand	
EQ-5D VAS	
Veränderung des EQ-5D VAS-Score (Woche 52)	MWD: -0,5 [-4,6; 3,5]; 0,8031
Unerwünschte Ereignisse (UE)	
Gesamtraten	
UE jeglichen Schweregrades	RR: 0,93 [0,88; 0,98]; p=**0,0055** RR[b]: 0,94 [0,89; 0,99]; p=**0,0182**
Schwerwiegende UE (SUE)	RR: 0,94 [0,73; 1,22]; p=0,6620 RR[b]: 0,93 [0,71; 1,21]; p=0,5831
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 0,49 [0,27; 0,91]; p=**0,0250**

Endpunkt		**Indirekter Vergleich[a]:** 18 mg Nerandomilast vs. 150 mg Nintedanib Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
		RR[b]: 0,51 [0,26; 0,97]; p=**0,0394**
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (UE)		RR: 0,68 [0,54; 0,87]; p= **0,0024**
Diarrhö (PT) (UE)		RR: 0,56 [0,37; 0,84]; p= **0,0046**
Erbrechen (PT) (UE)		RR: 0,33 [0,11; 0,98]; p= **0,0464**
Oberbauchschmerzen (PT) (UE)		RR: 0,20 [0,05; 0,80]; p= **0,0227**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	*(UE)*	RR: 0,83 [0,59; 1,16]; p=0,2733
	(SUE)	RR: 1,15 [0,34; 3,86]; p=0,8222
Untersuchungen (SOC) (UE)		RR: 0,64 [0,43; 0,94]; p= **0,0230**
Gewicht erniedrigt (PT) (UE)		RR: 0,86 [0,41; 1,79]; p=0,6793
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (UE)		RR: 0,55 [0,34; 0,90]; p= **0,0172**
Appetit vermindert (PT) (UE)		RR: 0,41 [0,18; 0,92]; p= **0,0314**
Herzerkrankungen (SOC) (UE)		RR: 1,70 [0,91; 3,20]; p=0,0980
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (UE)		RR: 0,40 [0,16; 0,98]; p= **0,0439**
Leber- und Gallenerkrankung (SOC)	*(UE)*	RR: 0,29 [0,10; 0,88]; p= **0,0295**
	(SUE)	RR[c]: 0,08 [0,01; 0,98]; p= **0,0483** RR: 0,09 [0,01; 1,03]; p=0,0528
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) (UE) *Rückenschmerzen (PT) (UE)*		RR: 2,43 [0,90; 6,56]; p=0,0799
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC) (UE)		RR: 5,84 [1,06; 32,33]; p= **0,0432**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdüse (SOC) (UE)		RR: 10,96 [2,02; 59,54]; p= **0,0055**

a: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-ILD (Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie) und Meta-Analyse von INBUILD® und 1199.434.
b: Unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen.
c: Indirekter Vergleich unter Ausschluss der Doppelnullstudie 1199.434

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Insgesamt liefert der indirekte Vergleich ergänzende Evidenz, die konsistente Vorteile hinsichtlich der Mortalität und ein vorteilhaftes Nebenwirkungsprofil von Nerandomilast gegenüber der zVT Nintedanib zeigt.

Gesamtfazit

Nerandomilast ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit PPF. Der bisherige Therapiestandard bei der Behandlung der PPF ist gemäß der deutschen S2k-Leitlinie sowie der ATS/ERS/JRS/ALAT-Praxisleitlinie eine antifibrotische Therapie mit Nintedanib, die gezielt auf die pathobiologischen Prozesse der progredienten Fibrosierung abzielt. Dementsprechend wurde vom G-BA Nintedanib als zVT benannt. Die zur Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nerandomilast herangezogene Studie FIBRONEER®-ILD ist qualitativ hochwertig und geeignet, um den Zusatznutzen von Nerandomilast gegenüber der zVT zu quantifizieren (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). So wurden im Rahmen der Studie alle vier nutzenbewertungsrelevanten Dimensionen abgebildet, was die Auswertung mehrerer patientenberichteter Fragebogen miteinschließt. Bezüglich der bestehenden Hintergrundtherapie bildet die Studie dabei die klinische Versorgung ab. Die Bewertung gegenüber der vom G-BA benannten zVT ergibt sich auf Basis von direkter sowie ergänzender indirekter Evidenz, die im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewertet wurde.

Ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung von potenziell lebensbedrohlichen Erkrankungen wie der PPF ist die Verlängerung des Überlebens der Patientinnen und Patienten ohne Fortschreiten der Symptomatik bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität. Unter der Behandlung von Nerandomilast zeigen sich insbesondere Vorteile hinsichtlich Mortalität und akuter Exazerbationen.

So zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden Nintedanib-Hintergrundtherapie bei der *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* signifikante Vorteile von Nerandomilast gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT mit beträchtlichem Ausmaß (HR [95%-KI]: 0,54 [0,30; 0,97]). Dies wird bestätigt durch die Resultate der Patientengruppe ohne Nintedanib-Hintergrundtherapie. Im direkten Vergleich gegenüber Placebo zeigen sich Mortalitätsvorteile erheblichen Ausmaßes (HR [95%-KI]: 0,45 [0,24; 0,82]) (siehe Tabelle 4-103). Zwar ergibt sich anhand dieses Vorteils formal kein unmittelbarer Zusatznutzen gemäß den Anforderungen des G-BA in Bezug auf die zVT, dennoch verdeutlicht dieser Therapieerfolg die ausgeprägte Wirksamkeit von Nerandomilast bei der Verlängerung des Gesamtüberlebens. Der adjustierte indirekte Vergleich von Nerandomilast gegenüber der zVT Nintedanib, unter Verwendung des für die Teilpopulation ohne Nintedanib-Hintergrundtherapie ermittelten Nerandomilast-Schätzers, bestätigt einen Trend hin zu einer geringeren Mortalität. So ist das Risiko zu versterben unter Behandlung mit Nerandomilast gegenüber Nintedanib um etwa 44% reduziert, wenngleich ohne statistische Signifikanz (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,27; 1,17]). Insgesamt belegt die Gesamtheit an Evidenz eindrucksvoll konsistent den durch Nerandomilast erreichbaren Vorteil in der Behandlung der PPF bezüglich der Gesamtmortalität.

Die Vorteile der Nerandomilast-Therapie zeigen sich zudem eindrucksvoll in den kombinierten Morbiditäts-Endpunkten „CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod“ bzw. „akute Exazerbation oder Tod“, deren Ausmaß für Patientinnen und Patienten mit Nintedanib-Hintergrundtherapie einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigt (HR [95%-KI]: 0,58 [0,35; 0,96] bzw. 0,58 [0,36; 0,94]). Akute Exazerbationen erhöhen dramatisch das Risiko

zu versterben, weswegen deren Vermeidung eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung der PPF ist. Die durch Nerandomilast erreichten Vorteile in den Endpunkten „CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod“ bzw. „akute Exazerbation oder Tod“ gegenüber der zVT stellen somit einen bedeutenden Fortschritt in der Therapie dieser schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Erkrankung dar.

Das Nebenwirkungsprofil bei Patientinnen und Patienten mit Nintedanib-Hintergrundtherapie zeigt unter der Behandlung mit Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo auf Ebene der Gesamtraten – sowohl mit als auch ohne Betrachtung erkrankungsbezogener Ereignisse – keine signifikanten Unterschiede. Der ergänzende indirekte Vergleich unter Verwendung des für Patientinnen und Patienten ohne Nintedanib-Hintergrundtherapie ermittelten Nerandomilast-Schätzers weist auf eine bessere Verträglichkeit von Nerandomilast 18 mg gegenüber Nintedanib 150 mg hin, insbesondere aufgrund statistisch signifikanter Vorteile bei gastrointestinalen Beschwerden und Therapieabbrüchen.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz zu den einzelnen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise sowie der Ergebnissicherheit liegt für die Behandlung mit Nerandomilast von Patientinnen und Patienten mit PPF gemäß AM-NutzenV insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit PPF	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom Januar 2023 wurde für das Anwendungsgebiet PPF eine antifibrotische Behandlung mit Nintedanib als zVT festgelegt [2]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt für Nerandomilast mit der Studie FIBRONEER®-ILD eine nutzenbewertungsrelevante RCT vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5), an der – entsprechend ihrer derzeitigen Behandlungssituation – sowohl Patientinnen und Patienten teilnehmen konnten, die bereits eine stabile antifibrotische Hintergrundtherapie bestehend aus Nintedanib erhielten, als auch Patientinnen und Patienten, die aktuell nicht mit einer antifibrotischen Hintergrundtherapie behandelt wurden und keine antifibrotische Behandlung planten.

Ausgehend vom Design der Studie FIBRONEER®-ILD liegt für 43% der Patientinnen und Patienten entsprechend direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT vor. Die übrigen Patientinnen und Patienten der Studie FIBRONEER®-ILD (57%) erhielten zu Behandlungsbeginn keine antifibrotische Hintergrundtherapie mit Nintedanib. Auf der Seite von Nintedanib liegen mit den Studien INBUILD® und 1199.434 zwei geeignete RCT vor, anhand denen Nerandomilast mit Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo (+ BSC) verglichen werden kann.

Die für die adjustierten indirekten Vergleiche identifizierten Studien wurden hinsichtlich der Ähnlichkeit bezogen auf das Studiendesign und die Patientencharakteristika bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.4). Zusammenfassend zeigen sich für die in den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien hinsichtlich des Studiendesigns, der Charakteristika der untersuchten Patientinnen und Patienten sowie der Umsetzung von BSC bzw. der Hintergrundtherapie sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede. Für den auf Basis dieser Studien durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich, wird trotz dieses Umstandes insgesamt von einem Mehrwert ausgegangen und der indirekte Vergleich ergänzend dargestellt.

Ein adjustierter indirekter Vergleich wurde für die Endpunkte Gesamtmortalität, Akute Exazerbationen, EQ-5D VAS-Score, Gesamtraten UE und UE nach SOC und PT durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[42], Molenberghs 2010[43]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

[42] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[43] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006[44]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[45]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die FVC stellt einen der meistverwendeten Endpunkte in klinischen Studien zu fibrotischen Lungenerkrankungen dar und wird als eines der wichtigsten Instrumente zum Erfassen des Krankheitsfortschritts angesehen [21, 22]. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet anderer chronischer PF-ILD[46] bei Erwachsenen wurde eine Validierung von FVC als Surrogat für die Mortalität vorgelegt [28].

[44] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[45] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.
[46] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet [1].

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S2k-Leitlinie Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen (Registernummer 020 - 025) Version 2.0. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-286. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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)). 2021. 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: 12.06.2026]
4. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jascayd®, Juli. 2026.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) - Zuletzt geändert durch Art. 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75). 2025. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 994). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3912/2020-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib_D-568.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/. [Zugriff am: 12.06.2026]
8. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c332.
9. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c869.
10. Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, Prevalence, and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. Adv Ther. 2018;35(5):724-36.
11. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. Lancet Respir Med. 2014;2(7):566-72.
12. Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, Johkoh T, Kataoka K, Fukuoka J, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. Respirology. 2020;25(5):525-34.
13. Tran T, Sterclova M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Muller V, Hajkova M, et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2020;21(1):11.
14. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 Pt 1):1172-8.

15. Gao J, Kalafatis D, Carlson L, Pesonen IHA, Li CX, Wheelock A, et al. Baseline characteristics and survival of patients of idiopathic pulmonary fibrosis: a longitudinal analysis of the Swedish IPF Registry. Respir Res. 2021;22(1):40.
16. Iommi M, Faragalli A, Bonifazi M, Mei F, Latini LL, Pompili M, et al. Prognosis and Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Era of Antifibrotic Therapy in Italy: Evidence from a Longitudinal Population Study Based on Healthcare Utilization Databases. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(24).
17. Jovanovic DM, Sterclova M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Muller V, Hajkova M, et al. Comorbidity burden and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the EMPIRE registry study. Respir Res. 2022;23(1):135.
18. Behr J, Prasse A, Wirtz H, Koschel D, Pittrow D, Held M, et al. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. Eur Respir J. 2020;56(2).
19. Snyder L, Neely ML, Hellkamp AS, O'Brien E, de Andrade J, Conoscenti CS, et al. Predictors of death or lung transplant after a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the IPF-PRO Registry. Respir Res. 2019;20(1):105.
20. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(9):e18-e47.
21. Wells AU, Behr J, Silver R. Outcome measures in the lung. Rheumatology (Oxford). 2008;47 Suppl 5(47):v48-50.
22. Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2019;28(153).
23. Dotan Y, Shapiro WB, Male E, Dominguez EC, Aneja A, Huaqing Z, et al. Clinical predictors and explant lung pathology of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. ERJ Open Res. 2020;6(4).
24. Swigris JJ, Han M, Vij R, Noth I, Eisenstein EL, Anstrom KJ, et al. The UCSD shortness of breath questionnaire has longitudinal construct validity in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2012;106(10):1447-55.
25. Wijsenbeek MS, Swigris JJ, Spagnolo P, Kolb M, Kreuter M, Nunes H, et al. Worsening dyspnoea as a predictor of progression of pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2024;64(4).
26. Maher TM, Stowasser S, Voss F, Bendstrup E, Kreuter M, Martinez FJ, et al. Decline in forced vital capacity as a surrogate for mortality in patients with pulmonary fibrosis. Respirology. 2023;28(12):1147-53.
27. Wells AU. Forced vital capacity as a primary end point in idiopathic pulmonary fibrosis treatment trials: making a silk purse from a sow's ear. Thorax. 2013;68(4):309-10.
28. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen). Modul 4A. . 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3911/2020-08-05_Modul4A_Nintedanib.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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)). 2021. 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: 12.06.2026]
30. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. N Engl J Med. 2015;372(13):1189-91.
31. Paterniti MO, Bi Y, Rekic D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(9):1395-402.
32. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Montón C, Ayuso MC, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(2):431-6.
33. Isaac BT, Thangakunam B, Cherian RA, Christopher DJ. The correlation of symptoms, pulmonary function tests and exercise testing with high-resolution computed tomography in patients with idiopathic interstitial pneumonia in a tertiary care hospital in South India. Lung India. 2015;32(6):584-8.
34. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(8):e70-e88.
35. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012;40(6):1324-43.
36. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. Front Med (Lausanne). 2017;4:176.
37. Kolb M, Bondue B, Pesci A, Miyazaki Y, Song JW, Bhatt NY, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2018;27(150).
38. Yoo J-W, Kim J, Song JW. Impact of the revised definition on incidence and outcomes of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Scientific Reports. 2022;12(1):8817.
39. Fouz-Rosón N, Romero-Ortiz AD, Jiménez-Rodríguez BM, López-Bauzá Á, Rodríguez-Portal JA, Palacios-Hidalgo Z, et al. Infectious Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Archivos de Bronconeumología. 2022;58(7):566-8.
40. Chiew SY, Mohammed M, Ong SC. Economic burden and cost drivers of interstitial lung disease: a systematic review. Eur J Health Econ. 2025.
41. Yu YF, Wu N, Chuang CC, Wang R, Pan X, Benjamin NN, et al. Patterns and Economic Burden of Hospitalizations and Exacerbations Among Patients Diagnosed with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22(4):414-23.
42. Kim MJ, Yang J, Song JW. Acute exacerbation of progressive pulmonary fibrosis: incidence and outcomes. Respir Res. 2024;25(1):415.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0. 2025. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
44. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(3):265-75.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des SGB V Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des SGB V: Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5282/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
48. Wijsenbeek MS, Holland AE, Swigris JJ, Renzoni EA. Comprehensive Supportive Care for Patients with Fibrosing Interstitial Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(2):152-9.
49. Graney B, Johnson N, Evans CJ, Ryan A, Matsui A, Raimundo K, et al. Living with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (L-IPF): Developing a Patient-Reported Symptom and Impact Questionnaire to Assess Health-Related Quality of Life in IPF C37 NEW INSIGHTS IN THE EPIDEMIOLOGY, MANAGEMENT, AND OUTCOMES OF CYSTIC FIBROSIS, ILD, AND RESPIRATORY DISEASE2017. S. A5353-A.
50. Swigris J, Cutts K, Male N, Baldwin M, Rohr KB, Bushnell DM. The Living with Pulmonary Fibrosis questionnaire in progressive fibrosing interstitial lung disease. ERJ Open Res. 2021;7(2).
51. Swigris JJ, Bushnell DM, Rohr K, Mueller H, Baldwin M, Inoue Y. Responsiveness and meaningful change thresholds of the Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) questionnaire Dyspnoea and Cough scores in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases. BMJ Open Respir Res. 2022;9(1):e001167.
52. Swigris JJ, Stewart AL, Gould MK, Wilson SR. Patients' perspectives on how idiopathic pulmonary fibrosis affects the quality of their lives. Health Qual Life Outcomes. 2005;3:61.
53. Swigris JJ, Andrae DA, Churney T, Johnson N, Scholand MB, White ES, et al. Development and Initial Validation Analyses of the Living with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Questionnaire. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(12):1689-97.
54. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Patient-Reported Outcome Validation Report. 2019.
55. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Psychometric Analysis Report - Psychometric validation of the Living with Pulmonary Fibrosis Questionnaire (L-PF) in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease(s) (PF-ILD). A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nintedanib over 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung

Disease (PF-ILD) - Protocol 1199.247 (INBUILD). AND A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs) - Protocol No. 1305-0023 (FIBRONEER™-ILD). 2025.

56. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des SGB V Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9343/2023-03-16_AM-RL-XII_Olipudase-alfa_D-869_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
58. Snyder ES, Tao P, Svetnik V, Lines C, Herring WJ. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. J Sleep Res. 2021;30(1):e13141.
59. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. BMC Urol. 2012;12:30.
60. Bonuccelli CM, Smith J, Birring SS, Blaiss M, Dicpinigaitis P, Sher MR, et al. Design of SOOTHE, a Phase 2b Dose Finding Study with BLU-5937, a Selective P2X3 Antagonist, in Refractory Chronic Cough TP44 TP044 ASSESSMENT AND TREATMENT OF COUGH AND CHRONIC DYSPNEA: American Thoracic Society; 2021. S. A2356-A.
61. Swigris JJ, Pryor JB, Aronson KI, Guess TA, Solomon JJ. Interstitial Lung Disease Patients' Global Impressions of Symptoms, Severity Ratings, and Meaningfulness of Changes Over Time. Ann Am Thorac Soc. 2024;21(12):1670-7.
62. Baron M, Sutton E, Hudson M, Thombs B, Markland J, Pope J, et al. The relationship of dyspnoea to function and quality of life in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2008;67(5):644-50.
63. Mittoo S, Frankel S, LeSage D, Strand V, Shah AA, Christopher-Stine L, et al. Patient Perspectives in OMERACT Provide an Anchor for Future Metric Development and Improved Approaches to Healthcare Delivery in Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). Curr Respir Med Rev. 2015;11(2):175-83.
64. Natalini JG, Swigris JJ, Morisset J, Elicker BM, Jones KD, Fischer A, et al. Understanding the determinants of health-related quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Respir Med. 2017;127:1-6.
65. Ahmad K, Barba T, Gamondes D, Ginoux M, Khouatra C, Spagnolo P, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. Respir Med. 2017;123:56-62.
66. Lubin M, Chen H, Elicker B, Jones KD, Collard HR, Lee JS. A comparison of health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. Chest. 2014;145(6):1333-8.

67. de Boer S, Kolbe J, Wilsher ML. The relationships among dyspnoea, health-related quality of life and psychological factors in sarcoidosis. Respirology. 2014;19(7):1019-24.
68. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. Qual Life Res. 1993;2(3):169-80.
69. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? Qual Life Res. 2004;13(2):311-20.
70. Pickard AS, Wilke C, Jung E, Patel S, Stavem K, Lee TA. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. Respir Med. 2008;102(4):519-36.
71. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
73. Szentes BL, Kreuter M, Bahmer T, Birring SS, Claussen M, Waelscher J, et al. Quality of life assessment in interstitial lung diseases:a comparison of the disease-specific K-BILD with the generic EQ-5D-5L. Respir Res. 2018;19(1):101.
74. Ali AK. Pharmacovigilance Analysis of Adverse Psychiatric Events and Suicidality Reported for Roflumilast, an Add-On COPD Therapy. Journal of Pharmaceutical Research International. 2013;3(4):972-82.
75. Huang B, Ma Y, Wang W, Gu S, Wang X. A real-world disproportionality analysis of roflumilast using the US food and drug administration adverse event reporting system data. Frontiers in Drug Safety and Regulation. 2025;Volume 5 - 2025.
76. U.S. Food and Drug Administration (FDA). DALIRESP (roflumilast) – Prescribing Information. 2018. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022522s009lbl.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
77. Springer Nature Link. Reports of suicidal behaviour or depression. Reactions Weekly. 2017;1650(1):8-.
78. Yohannes AM. Depression and anxiety in patients with interstitial lung disease. Expert Rev Respir Med. 2020;14(9):859-62.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6205/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
80. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-70.
81. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. J Psychosom Res. 2002;52(2):69-77.
82. Wu Y, Levis B, Sun Y, He C, Krishnan A, Neupane D, et al. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale Depression subscale (HADS-D) to screen for major

depression: systematic review and individual participant data meta-analysis. BMJ. 2021;373:n972.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
84. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. Am J Psychiatry. 2011;168(12):1266-77.
85. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Suicidal Ideation and Behavior: Prospective Assessment of Occurrence in Clinical Trials. 2012. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-suicidal-ideation-and-behavior-prospective-assessment-occurrence-clinical-trials. [Zugriff am: 12.06.2026]
86. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-91.
87. ClinicalTrials.gov. NCT05321082 - Titel: A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of BI 1015550 Over at Least 52 Weeks in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05321082. [Zugriff am: 10.06.2026]
88. EU-CTR. 2022-001134-11 - Titel: A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001134-11. [Zugriff am: 10.06.2026]
89. Clinical Trials Information System (CTIS). A study to find out whether BI 1015550 improves lung function in people with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs). EUCT number: 2024-512803-37-00. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512803-37-00?lang=en. [Zugriff am: 10.06.2026]
90. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Studienbericht 1305-0023 (FIBRONEER®-ILD). 2025.
91. Maher TM, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Kreuter M, et al. Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2025;392(22):2203-14.
92. Wijsenbeek MS, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Maher TM, et al. Nerandomilast in progressive pulmonary fibrosis: data from the whole follow-up period of the FIBRONEER-ILD trial. Eur Respir J. 2026.
93. Hoffmann-Vold AM, Assassi S, Cottin V, Kreuter M, Valenzuela C, Wijsenbeek MS, et al. Efficacy and safety of nerandomilast in patients with autoimmune disease-related progressive pulmonary fibrosis in the FIBRONEER-ILD trial. Ann Rheum Dis. 2026.
94. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. Lancet. 2022;400(10354):769-86.

95. ClinicalTrials.gov. NCT02999178 - Titel: A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib Over 52 Weeks in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02999178. [Zugriff am: 10.06.2026]
96. EU-CTR. 2015-003360-37 - Titel: A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nintedanib over 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003360-37. [Zugriff am: 10.06.2026]
97. ClinicalTrials.gov. NCT05065190 - Titel: A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib Over 52 Weeks in Chinese Patients With Chronic Fibrosing ILDs With a Progressive Phenotype. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05065190. [Zugriff am: 10.06.2026]
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) – Addendum zum Auftrag A20-71. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4136/2021-02-04_Addendum-IQWiG_Nintedanib_D-568.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
99. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Studienbericht 1199.247 (INBUILD®). 2019.
100. Cottin V, Martinez FJ, Jenkins RG, Belperio JA, Kitamura H, Molina-Molina M, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: data from the randomized controlled INBUILD trial. Respir Res. 2022;23(1):85.
101. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. Eur Respir J. 2022;59(3).
102. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-27.
103. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Studienbericht 1199.434. 2024.
104. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. Value Health. 2014;17(2):157-73.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[47]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[47] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to June 05, 2026 [ppezv];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11.06.2026
Zeitsegment	1946 to June 05, 2026;
Suchfilter	Lefebvre [Quelle24– Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	nerandomilast.mp	62
2	BI 1015550.mp or BI-1015550.mp or Jascayd.mp	26
3	1 or 2	74
4	exp randomized controlled trial/	664073
5	controlled clinical trial.pt.	95773
6	(randomized or placebo or randomly).ab.	1288618
7	clinical trials as topic.sh.	207789
8	trial.ti.	371767
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	1790768
10	exp animals/ not humans.sh.	5473018
11	9 not 10	1653576
12	3 and 9 and 11	23

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2026 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to May 29, 2026 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11.06.2026
Zeitsegment	April 2026; 2005 to May 29, 2026; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	nerandomilast.mp	39
2	BI 1015550.mp or BI-1015550.mp	55
3	1 or 2	83

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Zu bewertendes Arzneimittel

Siehe Anhang 4-A1

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to June 05, 2026 [ppezv];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.06.2026
Zeitsegment	1946 to June 05, 2026;
Suchfilter	Lefebvre [Quelle] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
13	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	2491
14	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	94
15	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	2
16	1 or 2 or 3	2552
17	exp randomized controlled trial/	663568
18	controlled clinical trial.pt.	95769
19	(randomized or placebo or randomly).ab.	1286437
20	clinical trials as topic.sh.	207732
21	trial.ti.	370934
22	5 or 6 or 7 or 8 or 9	1788235
23	exp animals/ not humans.sh.	5469529
24	10 not 11	1651154
25	4 and 12	488

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2026 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to May 29, 2026 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.06.2026
Zeitsegment	April 2026; 2005 to May 29, 2026; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;
Suchfilter	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
4	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	413
5	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	961
6	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	18
7	1 or 2 or 3	1359

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	11.06.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	nerandomilast OR BI-1015550 OR BI 1015550 OR BI1015550 OR Jascayd
	Other terms	
Treffer	**37**	

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	11.06.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	Nerandomilast, Jascayd, BI-1015550, BI 1015550, BI1015550
	Does not contain any of these terms	
Treffer	**12**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.06.2026
Suchstrategie	nerandomilast OR BI-1015550 OR (BI 1015550) OR BI1015550 OR Jascayd
Treffer	**3**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Zu bewertendes Arzneimittel

Siehe Anhang 4-B1

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	08.06.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	nintedanib OR intedanib OR BIBF 1120 OR BIBF1120 OR Ofev OR Ovev OR Ofef OR Ovef OR 928326-83-4 OR 656247-17-5 OR 656247-18-6
	Other terms	
Treffer	**221**	

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	08.06.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	Ofev, Nintedanib, BIBF 1120, BIBF1120,BIBF-1120, Ovev, Ofef, Ovef, 928326-83-4, 656247-17-5, 656247-18-6
	Does not contain any of these terms	
Treffer	**11**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.06.2026
Suchstrategie	nintedanib OR intedanib OR (BIBF 1120) OR BIBF1120 OR BIBF-1120 OR Ofev OR Ovev OR Ofef OR Ovef OR 928326-83-4 OR 656247-17-5 OR 656247-18-6
Treffer	**83**

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Oldham JM, Azuma A, Kreuter M, Maher TM, Martinez FJ, Richeldi L, Valenzuela C, Wijsenbeek MS, Liu Y, Zisa D, Zoz DF, Cottin V, (et al.), 2026, Nerandomilast in idiopathic pulmonary fibrosis: data from the whole follow-up period of the FIBRONEER-IPF trial, American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 212(5):972-980	A1 andere Population
2.	Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Kreuter M, Maher TM, Martinez FJ, Oldham JM, Valenzuela C, Clerisme-Beaty E, Gordat M, Wachtlin D, Liu Y, Schlecker C, Stowasser S, Zoz DF, Wijsenbeek MS, (et al.), 2025, Nerandomilast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, New England Journal of Medicine, 392(22):2193-2202	A1 andere Population

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
Zu bewertendes Arzneimittel		
1.	siehe Anhang 4-C1	

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
2.	Allanore Y, Khanna D, Smith V, Aringer M, Hoffmann-Vold AM, Kuwana M, Merkel PA, Stock C, Sambevski S, Denton CP, (et al.), 2024, Effects of nintedanib in patients with limited cutaneous systemic sclerosis and interstitial lung disease, Rheumatology, 63(3):639-647	A1 andere Population
3.	Assassi S, Distler O, Allanore Y, Ogura T, Varga J, Vettori S, Crestani B, Voss F, Alves M, Stowasser S, Maher TM, (et al.), 2022, Effect of Nintedanib on Progression of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Over 100 Weeks: Data From a Randomized Controlled Trial, ACR Open Rheumatology, 4(10):837-844	A1 andere Population
4.	Azuma A, Chung L, Behera D, Chung M, Kondoh Y, Ogura T, Okamoto M, Swarnakar R, Zeng X, Zou H, Meng X, Gahlemann M, Alves M, Kuwana M, (et al.), 2021, Efficacy and safety of nintedanib in Asian patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Subgroup analysis of the SENSCIS trial, Respiratory Investigation, 59(2):252-259	A1 andere Population
5.	Denton CP, Goh NS, Humphries SM, Maher TM, Spiera R, Devaraj A, Ho L, Stock C, Erhardt E, Alves M, Wells AU, (et al.), 2023, Extent of fibrosis and lung function decline in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease: data from the SENSCIS trial, Rheumatology, 62(5):1870-1876	A1 andere Population
6.	Distler O, Brown KK, Distler JHW, Assassi S, Maher TM, Cottin V, Varga J, Coeck C, Gahlemann M, Sauter W, Schmidt H, Highland KB, (et al.), 2017, Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS TM), Clinical & Experimental Rheumatology, 106(4):75-81	A1 andere Population
7.	Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM, (et al.), 2019, Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease, New England Journal of Medicine, 380(26):2518-2528	A1 andere Population
8.	Distler O, Vonk MC, Azuma A, Mayes MD, Khanna D, Highland KB, Toenges G, Alves M, Allanore Y, (et al.), 2025, Trajectories of forced vital capacity in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, Arthritis Research & Therapy, 27(1):63	A1 andere Population
9.	Seibold JR, Maher TM, Highland KB, Assassi S, Azuma A, Hummers LK, Costabel U, von Wangenheim U, Kohlbrenner V, Gahlemann M, Alves M, Distler O, (et al.), 2020, Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSCIS trial, Annals of the Rheumatic Diseases, 79(11):1478-1484	A1 andere Population
10.	Swigris JJ, Esser D, Wilson H, Conoscenti CS, Schmidt H, Stansen W, Leidy NK, Brown KK, (et al.), 2017, Psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, European Respiratory Journal, 49(1)	A7 anderer Publikationstyp

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdaten-banksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	37	36 (Nr. 1 – 36)	1
CTIS	12	11 (Nr. 37 – 47)	1
EU-CTR	3	2 (Nr. 48 – 49)	1
Summe	52	49	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01594515	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Rising Oral Doses of BI 1015550 in Healthy Male Volunteers (a Partially Randomised, Partially Single-blind, Placebo-controlled Phase I Study). ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01594515	A1 andere Population
2.	NCT01835899	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Rising Oral Doses of BI 1015550 Powder for Oral Solution in Healthy Male Volunteers q.d. or b.i.d.for 14 Days (a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Within Dose Groups Phase I Trial). ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01835899	A1 andere Population
3.	NCT03230487	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single (Part 1) and Multiple Rising Oral Doses (Part 2) of BI 1015550 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03230487	A1 andere Population
4.	NCT03302078	Relative Bioavailability of BI 1015550 Following Oral Administration Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03302078	A1 andere Population
5.	NCT03403439	Relative Bioavailability of a Single Oral Dose of BI 1015550 When Administered Alone or in Combination With Multiple Oral Doses of Itraconazole in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03403439	A5 anderer Studientyp
6.	NCT03422068	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Rising Oral Doses of BI 1015550 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) on no Background Anti-fibrotic Therapy.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03422068	A6 andere Studiendauer
7.	NCT03542344	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Rising Oral Doses of BI 1015550 in Healthy Japanese Male Subjects (Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel Group Design). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03542344	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	NCT04419506	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Study in IPF Patients Over 12 Weeks Evaluating Efficacy, Safety and Tolerability of BI 1015550 Taken Orally. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04419506	A6 andere Studiendauer
9.	NCT04771286	A Phase I, Open-label, Non-randomized, Single-dose, Single-arm, Single-period Study to Investigate the Metabolism and Pharmacokinetics of [C-14]-Labelled BI 1015550 After Oral Administration in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04771286	A5 anderer Studientyp
10.	NCT05321069	A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of BI 1015550 Over at Least 52 Weeks in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05321069	A1 andere Population
11.	NCT05428436	Relative Bioavailability Comparison of BI 1015550 as the Intended Commercial Formulation (iCF) Versus Trial Formulation 2 and iCF With and Without Food Following Oral Administration in Healthy Subjects (an Open-label, Randomised, Single-dose, Three-way Crossover Trial). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05428436	A1 andere Population
12.	NCT05550636	The Effect of Multiple Oral Doses of BI 1015550 on Metabolism of Midazolam Administered Orally in Healthy Male Subjects (Open-label, Two-period Fixed Sequence Design Trial). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05550636	A5 anderer Studientyp
13.	NCT05633862	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Doses of BI 1015550 in Healthy Chinese Male and Female Subjects (Open-label, Parallel Group Design). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05633862	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
14.	NCT05661344	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of BI 1015550 Following Oral Administration in Male and Female Participants With Different Degrees of Hepatic Impairment (Child-Pugh Classification A and B) Compared With Matched Male and Female Participants With Normal Hepatic Function (an Open-label, Non-randomised, Single-dose, Parallel, Individual-matched Design Trial). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05661344	A5 anderer Studientyp
15.	NCT05707403	Investigation of Pharmacokinetics and Absolute Oral Bioavailability of BI 1015550 Administered as an Oral Dose With an Intravenous Microtracer Dose of [14C]-BI 1015550 in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05707403	A5 anderer Studientyp
16.	NCT05718648	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of BI 1015550 Following Oral Administration in Male and Female Participants With Different Degrees of Renal Impairment (Severe and Moderate) as Compared With Individually Matched Male and Female Participants With Normal Renal Function (an Open-label, Non-randomised, Single Dose, Parallel, Individual-matched Design Trial). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05718648	A5 anderer Studientyp
17.	NCT06070610	The Effect of Multiple Oral Doses of BI 1015550 on the Pharmacokinetics of Nintedanib and Pirfenidone Administered Single Dose to Healthy Male Subjects (Open-label, Two-period, Fixed-sequence Crossover Trial). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06070610	A1 andere Population
18.	NCT06107036	Thorough QT Study to Evaluate the Effects of BI 1015550 as Single Doses Following Oral Administration on Cardiac Safety Parameters (Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Five-period Crossover, With Open-label Moxifloxacin as Positive Control) in Healthy Male and Female Subjects. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06107036	A1 andere Population
19.	NCT06139302	Pharmacokinetics of R-BI 1015550 After Single Oral Doses of BI 1015550 in Japanese Healthy Male Subjects (Open-label, Non-randomised, and Parallel Group Design). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06139302	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
20.	NCT06195072	Platform Clinical Study for Conquering Scleroderma: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2b Platform Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Investigational Products in Participants With Interstitial Lung Disease Secondary to Systemic Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06195072	A1 andere Population
21.	NCT06238622	An Open-label Extension Trial of the Long-term Safety and Efficacy of BI 1015550 Taken Orally in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Progressive Pulmonary Fibrosis (PPF) (FIBRONEER™-ON). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06238622	A5 anderer Studientyp
22.	NCT06241560	An Open-label, Single-group Trial to Evaluate the Effect of Pirfenidone on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of BI 1015550. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06241560	A5 anderer Studientyp
23.	NCT06393127	Bioequivalence of the BI 1015550 High Dose Formulation C2 and the BI 1015550 High Dose Formulation C1 (Phase 3 Formulation) Following Oral Administration in Healthy Subjects (an Open-label, Randomised, Single-dose, Two-way Crossover Trial). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06393127	A1 andere Population
24.	NCT06408870	Bioequivalence of the BI 1015550 Low Dose Formulation C2 and the BI 1015550 Low Dose Formulation C1 (Phase 3 Formulation) Following Oral Administration in Healthy Subjects (an Open-label, Randomised, Single-dose, Two-way Crossover Trial). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06408870	A1 andere Population
25.	NCT06415045	The Effect of Food on the Pharmacokinetics of BI 1015550 (Formulation C2) Following Single Oral Dose Administration in Healthy Subjects (an Open-label, Randomised, Single-dose, Two-period, Two-sequence Crossover Design). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06415045	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26.	NCT06624072	Relative Bioavailability of Two Different Formulations of Nerandomilast and Investigation of the Food Effect on New Formulation Following Oral Administration in Healthy Adult Male and Female Subjects (an Open-label, Randomised, Single-dose, Three-way Crossover Trial). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06624072	A1 andere Population
27.	NCT06806592	A Double Blind, Randomised, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nerandomilast Over at Least 26 Weeks in Patients With Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases Associated Interstitial Lung Diseases (SARD-ILD). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06806592	A1 andere Population
28.	NCT07081932	The Effect of Multiple Oral Doses of Bosentan on the Single Oral Dose Pharmacokinetics of Nerandomilast in Healthy Male Subjects (an Open-label, Two-treatment, Two-period Fixed Sequence Trial). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07081932	A1 andere Population
29.	NCT07100964	The Effect of Multiple Oral Doses of Carbamazepine on the Single-oral-dose Pharmacokinetics of Nerandomilast in Healthy Male Trial Participants (an Open-label, Two-treatment, Two- Period Fixed Sequence Trial). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07100964	A1 andere Population
30.	NCT07201922	A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Exploratory Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Nerandomilast Over 24 Months When Administered in Individuals With Interstitial Lung Abnormalities and a Family History of Pulmonary Fibrosis to Reduce the Risk of Worsening (DROP-FPF). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07201922	A1 andere Population
31.	NCT07299695	A Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Patients Hospitalized for Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07299695	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
32.	NCT07321860	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2a Study of Partial TGF-βR1 (ALK5) Inhibition With Galunisertib Combined With PDE4 Inhibition With Nerandomilast in GREM2-Positive ALS. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07321860	A1 andere Population
33.	NCT07366034	A Study to Evaluate the Dose-exposure, Safety, and Exploratory Efficacy of Nerandomilast in Children and Adolescents From 2 Years to Less Than 18 Years of Age With Fibrosing Interstitial Lung Disease (Part A: Double-blind, Placebo-controlled in Children From 6 to Less Than 18 Years of Age and Open-label Active Treatment in Children From 2 to Less Than 6 Years of Age), Followed by an Open-label Phase With Active Treatment (Part B). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07366034	A1 andere Population
34.	NCT07497087	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Nerandomilast Treatment in Patients With Systemic Sclerosis (SSc). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07497087	A1 andere Population
35.	NCT07540988	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Investigating the Efficacy and Safety of Nerandomilast Over at Least 52 Weeks in Patients With Fibrosing Interstitial Lung Disease at Risk for Disease Progression (FIBRONEER-ACT). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07540988	A1 andere Population
36.	NCT07570888	Nerandomilast Added to Mycophenolate for Treatment of Pulmonary Fibrosis (NERAM-PF).. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07570888	A5 anderer Studientyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
37.	2023-505522-34-00	A study in healthy men to test whether BI 1015550 influences the amount of nintedanib and pirfenidone in the blood. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505522-34-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38.	2023-507129-40-00	CONQUEST Platform Clinical Study for Conquering Scleroderma: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2b Platform Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Investigational Products in Participants with Interstitial Lung Disease Secondary to Systemic Sclerosis. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507129-40-00	A1 andere Population
39.	2023-507353-15-00	An open-label extension trial of the long-term safety and efficacy of BI 1015550 taken orally in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF) (FIBRONEER™-ON). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507353-15-00	A5 anderer Studientyp
40.	2023-509950-67-00	A study in healthy people to compare how 2 different high dose formulations of BI 1015550 are taken up in the body. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509950-67-00	A1 andere Population
41.	2023-509951-15-00	A study in healthy people to compare how 2 different low dose formulations of BI 1015550 are taken up in the body. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509951-15-00	A1 andere Population
42.	2023-509889-38-00	A study in healthy people to test how BI 1015550 is taken up in the body when given with or without food. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509889-38-00	A1 andere Population
43.	2024-511245-18-00	Relative bioavailability of two different formulations of nerandomilast and investigation of the food effect on new formulation following oral administration in healthy adult male and female subjects (an open-label, randomised, single-dose, three-way crossover trial). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511245-18-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
44.	2024-512849-17-00	A double blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nerandomilast over at least 26 weeks in patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases associated Interstitial Lung Diseases (SARD-ILD). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512849-17-00	A1 andere Population
45.	2025-521104-21-00	A study in healthy men to test how bosentan influences the amount of nerandomilast in the blood. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521104-21-00	A1 andere Population
46.	2025-521279-30-00	A study in healthy men to test whether carbamazepine influences the amount of nerandomilast in the blood. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521279-30-00	A1 andere Population
47.	2025-522383-33-00	A double blind, randomized, placebo-controlled exploratory trial to investigate the efficacy and safety of nerandomilast over 24 months when administered in individuals with interstitial lung abnormalities and a family history of pulmonary fibrosis to reduce the risk of worsening (DROP-FPF). CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522383-33-00	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
48.	2019-004167-45	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study in IPF patients over 12 weeks evaluating efficacy, safety and tolerability of BI 1015550 taken orally.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004167-45	A6 andere Studiendauer
49.	2022-001091-34	A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001091-34	A1 andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Zu bewertendes Arzneimittel

Siehe Anhang 4-D1

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	221	219 (Nr. 1 – 219)	2
CTIS	11	11 (Nr. 220 – 230)	0
EU-CTR	83	82 (Nr. 231 – 312)	1
Summe	315	312	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
50.	NCT00514683	A 12 Month, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Effect of BIBF 1120 Administered at Oral Doses of 50 mg qd, 50 mg Bid, 100 mg Bid and 150 mg Bid on Forced Vital Capacity Decline During One Year, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis, With Optional Active Treatment Extension Until Last Patient Out.. ClinicalTrials.gov. 2007. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00514683	A1 andere Population
51.	NCT00706628	A Multi-centre 3-arm Randomised Phase II Trial of BIBF 1120 Versus BIBW 2992 Versus Sequential Administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Hormone-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00706628	A1 andere Population
52.	NCT00710762	A Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of Continuous Maintenance Treatment With BIBF 1120 Following Chemotherapy in Patients With Relapsed Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00710762	A1 andere Population
53.	NCT00715403	Extension Study to Establish Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of BIBF 1120 in Patients With Previous Clinical Benefit From BIBF 1120. ClinicalTrials.gov. 2004. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00715403	A1 andere Population
54.	NCT00730821	A Combination Phase I Open Label Dose Escalation Study of Concomitant Administration of BIBW 2992 With BIBF 1120 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2007. [Zugriffsdatum: 08.06.2026].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00730821	
55.	NCT00801294	A Phase II Trial of Weekly Alternating Sequential Administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00801294	A1 andere Population
56.	NCT00805194	Multicentre, Randomised, Double-blind, Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Oral BIBF 1120 Plus Standard Docetaxel Therapy Compared to Placebo Plus Standard Docetaxel Therapy in Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent Non Small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00805194	A1 andere Population
57.	NCT00806819	Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Oral BIBF 1120 Plus Standard Pemetrexed Therapy Compared to Placebo Plus Standard Pemetrexed Therapy in Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent Non Small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00806819	A1 andere Population
58.	NCT00876460	A Phase I Study of Continuous, Concomitant Oral Treatment With BIBF 1120 and Docetaxel - a Phase I, Open-label, Dose-escalation Study in Japanese Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent Non-small-cell Lung Cancer After Failure of Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00876460	A5 anderer Studientyp
59.	NCT00904839	A Phase I-II Study of BIBF 1120 and FOLFOX Compared to Bevacizumab and FOLFOX in First Line Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00904839	A1 andere Population
60.	NCT00979576	A Phase I/II Study of Continuous, Concomitant Oral Treatment With BIBF 1120 and Pemetrexed - a Phase I, Open-label, Dose-escalation Study & a Phase II, 2 Arm, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Japanese Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent Non-small-cell Lung Cancer After Failure of Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00979576	A1 andere Population
61.	NCT00987935	A Multicenter, Open Label, Phase I/Randomized II Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of BIBF 1120 in Comparison With Sorafenib for Advanced	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Hepatocellular Carcinoma Patients in Asia.. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00987935	
62.	NCT00998296	Phase I Dose Escalation Study of Concomitant BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Advanced Solid Tumours.. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00998296	A5 anderer Studientyp
63.	NCT01004003	A Multicenter, Open Label, Phase I /Randomised Phase II Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of BIBF 1120 in Comparison With Oral Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients.. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01004003	A1 andere Population
64.	NCT01015118	Multicenter, Randomised, Double-blind Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BIBF 1120 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel Compared to Placebo Plus Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01015118	A1 andere Population
65.	NCT01022853	An Open Label Phase I Dose Escalation Trial of Intravenous BI 6727 in Combination With Oral BIBF 1120 in Patients With Advanced Solid Tumours With Repeated Administration in Patients With Clinical Benefit. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01022853	A5 anderer Studientyp
66.	NCT01024920	A Randomised, Open Label, Parallel Group Phase II Study Comparing the Efficacy and Tolerability of BIBF 1120 Versus Sunitinib in Previously Untreated Patients With Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01024920	A1 andere Population
67.	NCT04093024	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. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04093024	A1 andere Population
68.	NCT04161014	The Nintedanib in Progressive Pneumoconiosis Study (NiPPS): a Collaborative NSW Treatment Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04161014	
69.	NCT04316780	Impact of Pre-transplant Anti-fibrotic Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Upon Lung Transplant Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04316780	A5 anderer Studientyp
70.	NCT04324372	An Open Label Multicentric Phase 1 Study of HEC68498 in Patients With Advanced Refractory Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04324372	A1 andere Population
71.	NCT04325217	Post-marketing Surveillance on Long Term Use of Ofev Capsules in Systemic Scleroderma Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) in Japan. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04325217	A5 anderer Studientyp
72.	NCT04338802	Efficacy and Safety of Nintedanib Ethanesulfonate Soft Capsule in the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Patients With Moderate to Severe COVID-9(COVID 19) : a Single-center, Randomized, Placebo-controlled Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04338802	A1 andere Population
73.	NCT04419506	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Study in IPF Patients Over 12 Weeks Evaluating Efficacy, Safety and Tolerability of BI 1015550 Taken Orally. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04419506	A2 andere Intervention
74.	NCT04525547	A Regulatory Required Non-interventional Study to Monitor the Safety and Effectiveness of Ofev(Nintedanib 150mg/100mg BID) in Korean Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04525547	A5 anderer Studientyp
75.	NCT04541680	"Nintedanib for the Treatment of SARS-Cov-2 Induced Pulmonary Fibrosis". ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04541680	A1 andere Population
76.	NCT04559581	Post-marketing Surveillance of Ofev Capsules in Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases With a Progressive Phenotype in Japan. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04559581	A5 anderer Studientyp
77.	NCT04614441	Non-Interventional Collecting Evidences For ILD in	A5 anderer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Taiwan: Optimized Novel Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04614441	Studientyp
78.	NCT04619680	Early Nintedanib Deployment in COVID-19 Interstitial Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04619680	A1 andere Population
79.	NCT04702893	Prospective Observational Investigation of Possible Correlations Between Change in FVC and Change in Cough or Dyspnea Scores Using the Living With Pulmonary Fibrosis Questionnaire (L-PF) Between Baseline and After Approximately 52 Weeks of Nintedanib Treatment in Patients Suffering From Chronic Fibrosing ILD With a Progressive Phenotype. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04702893	A5 anderer Studientyp
80.	NCT04739150	Medical Need Program With Ofev® (Nintedanib) for the Treatment of Adult Patients With Non-IPF (Idiopathic Pulmonary Fibrosis) Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases (ILDs) With a Progressive Phenotype (PF-ILD's). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04739150	A5 anderer Studientyp
81.	NCT04856111	A Study of the Efficacy and Safety of Pirfenidone vs. Nintedanib in the Treatment of Fibrotic Lung Disease After Coronavirus Disease-19 Pneumonia. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04856111	A3 andere Vergleichstherapie
82.	NCT04888715	An Open Label, 2-part, One-sequence, 3-period Study to Evaluate Drug-drug Interactions Between "DWN12088" and "Pirfenidone" or "Nintedanib" in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04888715	A1 andere Population
83.	NCT04938453	Relative Bioavailability of 100 mg Nintedanib (Ofev®) Given as Four Capsules of 25 mg Compared to One Capsule of 100 mg Following Oral Administration in Healthy Male Subjects (an Open-label, Randomised, Single-dose, Two-period, Two-sequence Crossover Study). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04938453	A1 andere Population
84.	NCT04939467	A Phase 1, Open-Label, Non-Randomized, Fixed Sequence Study to Evaluate the Steady-state Pharmacokinetics of BLD-0409, Nintedanib and Pirfenidone When Administered Concurrently in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04939467	
85.	NCT04971746	An Open-label, Fixed-sequence Drug-drug Interaction Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of GLPG4716 on the Pharmacokinetics of Nintedanib and Pirfenidone. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04971746	A1 andere Population
86.	NCT04976036	Phase II Multicentric Randomized Study on Efficacy of Nintedanib for Treatment of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04976036	A1 andere Population
87.	NCT05022784	Real-World Medication Adherence Trajectories to Nintedanib Among Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05022784	A5 anderer Studientyp
88.	NCT05067517	A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib Over 52 Weeks in Patients With Progressive Fibrosing Coal Mine Dust-Induced Interstitial Lung Disease (PF-CMD-ILD). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05067517	A7 anderer Publikationstyp
89.	NCT05151640	Prospective Observational Investigation of Possible Correlations Between Change in FVC and Change in Cough or Dyspnea Scores Using the Living With Pulmonary Fibrosis Questionnaire (L-PF) Between Baseline and After Approximately 52 Weeks of Nintedanib Treatment in Patients Suffering From Chronic Fibrosing ILD With a Progressive Phenotype. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05151640	A5 anderer Studientyp
90.	NCT05195918	Dose Ranging Study of Oral Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) Given Daily for 12 Weeks to Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Evaluating Safety, PK Interactions With Standard of Care Drugs, and Biomarkers of Drug Effect. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05195918	A2 andere Intervention
91.	NCT05262751	A Phase I Study for Formulation Selection and Subsequent Optimization of Two Different Oral Formulations of Nintedanib in Healthy Male Subjects (Open-label, Randomised, Single-dose Study in Three Parts). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05262751	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
92.	NCT05285982	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). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05285982	A5 anderer Studientyp
93.	NCT05335278	Tolerability and Safety of Nintedanib in Myositis Associated Interstitial Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05335278	A5 anderer Studientyp
94.	NCT05373914	RESPIRARE - A Phase 2, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of Cudetaxestat (BLD-0409) Assessed Across Three Dose Ranges With or Without Standard of Care (Nintedanib or Pirfenidone) in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05373914	A2 andere Intervention
95.	NCT05383131	A Single Center, Open Label Study to Evaluate Drug-drug Interactions Between HEC585 and Pirfenidone or Nintedanib in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05383131	A5 anderer Studientyp
96.	NCT01136174	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled (Within a Dose Group) Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of Multiple Rising Doses of BIBF 1120 at 50 mg Bid (14 Days), 100 mg Bid (14 Days), and 150 mg Bid (28 Days) p.o., on Top of Standard Medical Care With Stratification According to Pirfenidone Use, in Japanese Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01136174	A6 andere Studiendauer
97.	NCT01170065	A Phase II Open Label, Roll Over Study of the Long Term Tolerability, Safety and Efficacy of Oral BIBF 1120 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01170065	A5 anderer Studientyp
98.	NCT01225887	A Phase II Evaluation of BIBF 1120 in the Treatment of Recurrent or Persistent Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01225887	A5 anderer Studientyp
99.	NCT01251484	Phase II Study of BIBF 1120 in Recurrent Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01251484	
100.	NCT01314105	Phase I Dose Escalation Trial to Determine the Maximum Tolerated Dose of BIBF 1120 in Combination With Carboplatin and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Patients With a First, Second or Third Platinum Sensitive Relapse of Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01314105	A5 anderer Studientyp
101.	NCT01329549	An Open-label, Dose Escalation Phase I Study of the Safety and Tolerability of BIBF 1120 in Combination With Carboplatin and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Japanese Patients With a First, Second or Third Platinum-sensitive Relapse of Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01329549	A5 anderer Studientyp
102.	NCT01335464	A 52 Weeks, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Effect of Oral BIBF 1120, 150 mg Twice Daily, on Annual Forced Vital Capacity Decline, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01335464	A1 andere Population
103.	NCT01335477	A 52 Weeks, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Effect of Oral BIBF 1120, 150 mg Twice Daily, on Annual Forced Vital Capacity Decline, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01335477	A1 andere Population
104.	NCT01346540	LUME-Lung 3: A Phase I/II Study of Continuous Oral Treatment With BIBF 1120 Added to Standard Gemcitabine/Cisplatin Therapy in First Line NSCLC Patients With Squamous Cell Histology. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01346540	A1 andere Population
105.	NCT05483907	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 24-Week Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of BBT-877, as Mono- or add-on Therapy, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05483907	A2 andere Intervention
106.	NCT05497284	A Participant- and Investigator-blinded, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Platform Study to	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Investigate Efficacy, Safety, and Tolerability of Various Single Treatments in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05497284	
107.	NCT05503030	A Prospective, Observational Study on the Correlations Between Change in Lung Function and Change in Cough and Dyspnoea in Patients With Connective Tissue Disease-associated Progressive Fibrosing INTErstitial luNg diseaSE (CTD Associated PF-ILD) Treated With Nintedanib. The "INTENSE" Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05503030	A5 anderer Studientyp
108.	NCT05624281	Expanded Access Program of OFEV® (Nintedanib) in Children and Adolescents (6- to 17-year-old) With Clinically Significant Fibrosing Interstitial Lung Disease (ILD). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05624281	A1 andere Population
109.	NCT05635071	Prospective Clinical Study of Nintedanib to Inhibit Endometrial Fibrosis to Prevent Recurrence of Uterine Adhesions. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05635071	A5 anderer Studientyp
110.	NCT05644600	An Open Label, Randomised Study in Healthy Participants to Investigate the Effect of AZD5055 on the Pharmacokinetics of Nintedanib.. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05644600	A1 andere Population
111.	NCT05674994	Glucocorticoids Versus Placebo for the Treatment of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05674994	A2 andere Intervention
112.	NCT05676112	Safety of Nintedanib in Real World in China: a Non-interventional Study Based on Idiopathic Pulmonary (Interstitial) Fibrosis Registry China Study (PORTRAY) Data. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05676112	A5 anderer Studientyp
113.	NCT05755308	Faecal Microbiota Transplantation to Ameliorate Nintedanib-induced Diarrhea in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05755308	
114.	NCT05779007	Assessment of the Dose Reduction and Discontinuation Associated With Anti-Fibrotic Medications in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05779007	A5 anderer Studientyp
115.	NCT05799755	Nintedanib Plus Standard of Care Immunosuppression Versus Standard of Care Immunosuppression Alone in Patients With Progressive Fibrotic Myositis Associated - Interstitial Lung Disease: A Randomized, Double-Blind, Exploratory Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05799755	A1 andere Population
116.	NCT05817240	A Phase 1, Single-Center, Fixed Sequence, Drug-Drug Interaction Study of ENV-101 (Taladegib) on Nintedanib Pharmacokinetics in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05817240	A1 andere Population
117.	NCT05830799	A Single-centre, Open-label, Fixed-sequence Trial to Evaluate the Impact of C21 on the Exposure of CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 and P-gp Substrates in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05830799	A1 andere Population
118.	NCT05870956	Economic Burden Associated With Nintedanib Non-adherence Among Medicare Beneficiaries With IPF. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05870956	A5 anderer Studientyp
119.	NCT06070610	The Effect of Multiple Oral Doses of BI 1015550 on the Pharmacokinetics of Nintedanib and Pirfenidone Administered Single Dose to Healthy Male Subjects (Open-label, Two-period, Fixed-sequence Crossover Trial). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06070610	A1 andere Population
120.	NCT06071013	A Phase I/Phase II Study of Nintedanib Plus EGFR TKI In EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06071013	A1 andere Population
121.	NCT06200714	Observational, Multicentre, Prospective, Real-world Post-authorization Safety Study Describing the Achievement of Nintedanib-associated DIArrhoea Control After 12 Weeks of Follow-up in Patients With Idiopathic puLmonary FIBrosis (IPF) and Progressive Pulmonary Fibrosis (Other Than IPF) in Spain: the DIALFIB Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06200714	
122.	NCT06297096	Multicentre Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of the Combination of Nintedanib+Tocilizumab Compared to Standard Treatment in Patients With Systemic Sclerosis and Interstitial Lung Disease. Analysis With Theranostic Approach. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06297096	A2 andere Intervention
123.	NCT06479603	A Randomised Controlled Trial to Study the Efficacy and Safety of Nintedanib in Fibrotic Sarcoidosis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06479603	A1 andere Population
124.	NCT06482190	A Phase 1, Randomized, Double Blinded, Placebo Controlled, First-in Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single Ascending Doses and Multiple Ascending Doses of RSN0402 in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06482190	A1 andere Population
125.	NCT06485635	Real-life-Persistence to Antifibrotic Treatments. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06485635	A5 anderer Studientyp
126.	NCT06532942	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Nintedanib Inhalation Powder (MNKD-201) in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06532942	A1 andere Population
127.	NCT06568458	A Phase 1, 3-Part, Open-label Study to Assess the Pharmacokinetic Interaction Between BMS-986278 and Nintedanib, the Relative Bioavailability of BMS-986278 Tablet Formulations, and the Food Effect on the Pharmacokinetics of BMS-986278 When Orally Administered as a Phase 3 Tablet Formulation in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06568458	A1 andere Population
128.	NCT06570317	Prospective, Multicentre Phase II Clinical Study of Nintedanib for the Prevention of Radiation Pneumonia in Unresectable NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06570317	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
129.	NCT06625489	A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK3915393 Administered as a Single Dose to Healthy Participants of Chinese, Japanese and European Ancestry, and to Assess the Effects of GSK3915393, on the Pharmacokinetics of Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06625489	A1 andere Population
130.	NCT06643091	Nintedanib Treatment in Unicentric Castleman Disease. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06643091	A5 anderer Studientyp
131.	NCT06650774	Comparison of the Effects of Nintedanib and Pirfenidone on Pulmonary Function Test Parameters and Radiological Findingsin Patients With Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06650774	A5 anderer Studientyp
132.	NCT06714812	Characteristics of Diarrheal Adverse Events in a Caucasian Population of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Undergoing Treatment With Nintedanib - Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06714812	A5 anderer Studientyp
133.	NCT06717100	A Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Determine the Potential for Drug-drug Interactions When Co-administering Deupirfenidone (LYT-100) With Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06717100	A1 andere Population
134.	NCT06742502	A Phase II, Multicenter Clinical Study of Sintilimab Combined With Rituximab Followed by R-CHOP Regimen in Patients With Previously Untreated Primary Mediastinal Diffuse Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06742502	A1 andere Population
135.	NCT06912659	Non-interventional Prospective Study in Patients With Pulmonary Fibrosis Treated With Nintedanib Participating in a Patient Support Program in Spain, to Describe Patient Satisfaction With the Program and to Monitor Quality of Life - BALANCE Study. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06912659	A5 anderer Studientyp
136.	NCT07015398	A Phase 1, Two-Part, Open-Label Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Steady State Pharmacokinetics and Safety Following Co-Administration of Nalbuphine Extended-Release Tablets (NAL ER), and Pirfenidone or Nintedanib in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2025. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07015398	
137.	NCT07080125	Non-interventional Post-authorization Effectiveness Study to Assess Long-term Outcomes of Nintedanib Treatment in Patients With Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07080125	A5 anderer Studientyp
138.	NCT07162961	A Single-center, Randomized, Prospective, Controlled Clinical Study on the Efficacy of Nintedanib in Improving Reproductive Outcomes in Women With Adenomyosis. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07162961	A1 andere Population
139.	NCT07194382	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Proof of Concept (POC) Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Nintedanib Solution for Inhalation (AP02) in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (AURA-IPF). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07194382	A2 andere Intervention
140.	NCT07229716	Study on the Drug Interactions of HRS-9813, Pirfenidone and Nintedanib in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07229716	A1 andere Population
141.	NCT07299695	A Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Patients Hospitalized for Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07299695	A2 andere Intervention
142.	NCT07332117	A Pilot Study to Assess Body Mass Composition Measurement Using BIA and Muscle Ultrasound in IPF and PPF Patients on Anti-fibrotic Medications. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07332117	A5 anderer Studientyp
143.	NCT07335562	A Phase 3, Randomized, Open-label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of BMS-986353, CD19-targeted NEX-T CAR T Cells, Versus Standard of Care in Participants With Active Systemic Sclerosis (Breakfree-SSc). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07335562	A2 andere Intervention
144.	NCT07344558	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1b Clinical Study of the Safety, Tolerability, and	A2 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pharmacokinetics of MNKD-201 (Nintedanib Dry Powder Inhalation) in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07344558	Intervention
145.	NCT07404423	Observational Prediction Model for Clinical Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Multicentre, ML-driven Study (OPEN-IPF). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07404423	A5 anderer Studientyp
146.	NCT07454291	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate Pharmacokinetics and Drug-drug Interactions of ENV-101 in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07454291	A1 andere Population
147.	NCT07485920	A Prospective, Multicenter Exploratory Clinical Study on Consolidation Therapy With Tislelizumab Combined With Nintedanib for Limited-stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07485920	A1 andere Population
148.	NCT07491523	Double Immunosuppression With or Without Anti-fibrotic in Scleroderma ILD. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07491523	A5 anderer Studientyp
149.	NCT07519070	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of HSK44459 Tablets in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07519070	A2 andere Intervention
150.	NCT07583589	A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate the Treatment of Nidanib With or Without Dextromethorphan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Patients.. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07583589	A6 andere Studiendauer
151.	NCT07588646	A Single-center, Open-label Study Designed to Assess the Drug-drug Interaction of HEC585 And Pirfenidone/Nintedanib In Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07588646	A1 andere Population
152.	NCT07613216	A Comparison of a Medication Adherence Platform (FORTISKAP™) vs. Usual Care in Subjects on Oral Medications for the Treatment of Interstitial Lung Disease, Sarcoid and Pulmonary Hypertension. ClinicalTrials.gov.	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2026. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07613216	
153.	NCT01349296	BARIS - BIBF1120 and RAD001 in Solid Tumors. A Phase I Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Combined BIBF 1120 and RAD001 in Solid Tumors and to Determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) of the Combination. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01349296	A1 andere Population
154.	NCT01362361	TRICC-C: A Multicenter, Randomized, Phase II Trial: BIBF 1120 vs. Placebo in Patients Receiving Oxaliplatin Plus Fluorouracil and Leucovorin (mFOLFOX6) for Advanced, Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01362361	A1 andere Population
155.	NCT01380782	Phase II Trial of Triple Receptor Tyrosine Kinase Receptor Inhibitor BIBF 1120 in Recurrent High-Grade Gliomas. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01380782	A1 andere Population
156.	NCT01417156	A Phase II Open Label, Follow up Study to Investigate the Long Term Tolerability and Safety of Oral BIBF 1120 on Top of Pirfenidone in Japanese Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01417156	A5 anderer Studientyp
157.	NCT01441297	A Phase II Study Of BIBF 1120 as Second-line Treatment for Patients With Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01441297	A1 andere Population
158.	NCT01484080	Phase I/II Randomized Clinical Trial of Neoadjuvant Paclitaxel Versus BIBF 1120 Priming Followed by BIBF 1120 Plus Paclitaxel in Early HER-2 Negative Breast Cancer With Proteomic and Dynamic Imaging Correlates. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01484080	A1 andere Population
159.	NCT01485874	A Phase I-II Clinical Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil®) in Combination With BIBF 1120 in Patients With Ovarian Cancer: Hoosier Oncology Group GYN10-149. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01485874	A1 andere Population
160.	NCT01488344	A Single-arm, Open Label, Multi-center Phase I/II Trial to Assess the Safety and Efficacy of BIBF 1120 Added to	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Low-dose Cytarabine in Elderly Patients With AML Unfit for an Intensive Induction Therapy. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01488344	Population
161.	NCT01548924	Phase I/II Randomized Clinical Trial of Neoadjuvant Paclitaxel Versus Priming With BIBF 1120 BIBF 1120 Followed by Plus Paclitaxel in Breast Cancer With HER-2 Negative Correlative Proteomic Studies. and Dynamic Image. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01548924	A1 andere Population
162.	NCT01583322	Randomized Double Blind Placebo-controlled Phase II Trial of Vargatef® (Nintedanib) in Addition to First Line Chemotherapy With Interval Debulking Surgery in Patients With Adenocarcinoma of the Ovary, the Fallopian Tube or Serous Adenocarcinoma of the Peritoneum. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01583322	A1 andere Population
163.	NCT01594125	An Open Label, Dose Escalation Phase I Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Continuous Twice-daily Oral Treatment of Nintedanib in Japanese Patients With Hepatocellular Carcinoma.. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01594125	A1 andere Population
164.	NCT01610869	Phase II, Randomised, Placebo Controlled, Multicentre, Feasibility Study of Low Dose (Metronomic) Cyclophosphamide With and Without Nintedanib (BIBF 1120) in Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01610869	A1 andere Population
165.	NCT01619085	An Open-label Extension Trial of the Long Term Safety of Oral BIBF 1120 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01619085	A5 anderer Studientyp
166.	NCT01658462	A Phase II Randomized Study of Docetaxel With or Without NINTEDANIB (BIBF-1120) in Patient Receiving a First or Second-line of Chemotherapy for HER Negative Metastatic or Locally Recurrent Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01658462	A1 andere Population
167.	NCT01666600	A Phase I/II, Randomized, Open-label, Multi-centre Study of BIBF1120 + Reirradiation (R-RT) Versus Reirradiation in the Treatment of Patients With First or Second Progression of Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2012.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01666600	
168.	NCT01669798	Phase II Evaluation of BIBF 1120 in the Treatment of Bevacizumab-Resistant, Persistent, or Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01669798	A1 andere Population
169.	NCT01679613	Relative Bioavailability of Nintedanib Given Alone and in Combination With Ketoconazole at Steady State in Healthy Male Volunteers (an Open-label, Randomised, Two-way Cross-over Clinical Phase I Study). ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01679613	A1 andere Population
170.	NCT01683682	An Open Label Phase I Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Carboplatin and Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01683682	A1 andere Population
171.	NCT01684111	An Open Label Phase I Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non Small Lung Cell Cancer - Stage IV. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01684111	A1 andere Population
172.	NCT01695408	Investigating Significant Health Trends in IPF (INSIGHTS-IPF). Nationwide Prospective Registry.. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01695408	A5 anderer Studientyp
173.	NCT01770392	Relative Bioavailability of a Single Oral Dose of Nintedanib Given Alone and in Combination With Multiple Oral Doses of Rifampicin in Healthy Male Volunteers (an Open-label, Two-period, Fixed Sequence Phase I Trial). ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01770392	A1 andere Population
174.	NCT01788982	A Phase II Study Exploring the Safety and Efficacy of Nintedanib (BIBF1120) as Second Line Therapy for Patients With Either Differentiated or Medullary Thyroid Cancer Progressing After First Line Therapy.. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01788982	A1 andere Population
175.	NCT01890265	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of FG-3019 in	A2 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01890265	Intervention
176.	NCT01907100	LUME-Meso: Double Blind, Randomised, Multicentre, Phase II/III Study of Nintedanib in Combination With Pemetrexed / Cisplatin Followed by Continuing Nintedanib Monotherapy Versus Placebo in Combination With Pemetrexed / Cisplatin Followed by Continuing Placebo Monotherapy for the Treatment of Patients With Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01907100	A1 andere Population
177.	NCT01948141	FGFR1 Amplification as A Predictor of Efficacy in A Biomarker-Driven Phase II Study of BIBF 1120 in Advanced Squamous Cell Lung Cancer Patients Who Have Failed Up to Two Prior Chemotherapeutic Regimens. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01948141	A1 andere Population
178.	NCT01951846	An Open Label Dose Escalation Study of BIBF 1120 Administered Orally for Four Weeks in Patients With Advanced Solid Tumours With Repeated Administration in Patients With Clinical Benefit. ClinicalTrials.gov. 2002. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01951846	A1 andere Population
179.	NCT01979952	A Six Month Double Blind Randomized Placebo Controlled Trial Followed by Each Arm Being Converted to Oral Nintedanib 150 mg Twice Daily Comparing the Effect on High Resolution Computerized Tomography Quantitative Lung Fibrosis Score, Lung Function, Six Minute Walk Test Distance and St. George's Respiratory Questionnaire After Six Months of Treatment in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Continued Evaluations Over a Period of up to Eighteen Months. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01979952	A1 andere Population
180.	NCT02009579	BGOG-cx1/ENGOT-cx1: "Randomized Double-blind Phase II Study Comparing 3-weekly Carboplatin + Paclitaxel With or Without Concomitant and Maintenance Nintedanib (NINTEDANIB) in Advanced or Recurrent Cervical Carcinoma.". ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02009579	A1 andere Population
181.	NCT02149108	A Double-blind, Randomised, Placebo Controlled Phase III Study of Nintedanib Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies.. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02149108	
182.	NCT02152059	A Phase II Study of BIBF1120 in Recurrent and Platinum-Sensitive Small Cell Lung Cancer (SCLC). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02152059	A1 andere Population
183.	NCT02171156	Multi-center Open-label Expanded Access Program of Oral Nintedanib 150 mg Twice Daily in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02171156	A5 anderer Studientyp
184.	NCT02182050	A Double-blind, Randomised Phase II Study to Determine Efficacy and Safety of Oral Treatment With BIBF 1120 ES 250 mg Twice Daily Versus 150 mg Twice Daily in Patients Suffering From Advanced Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2005. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182050	A1 andere Population
185.	NCT02182063	An Open Label Randomized Phase II Study of Oral Treatment With BIBF 1120 250 mg Twice Daily Versus 150 mg Twice Daily in Patients Suffering From Hormone Refractory Prostate Cancer After Progression With Docetaxel Based Regimen. ClinicalTrials.gov. 2005. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182063	A1 andere Population
186.	NCT02182076	Safety and Pharmacokinetics/Bioavailability of a Single Dose of 150 mg BIBF 1120 Administered as Soft Gelatine Capsules With and Without Food to Healthy Male Volunteers in an Open, Randomised, Intra-individual Crossover Comparison Design. ClinicalTrials.gov. 2005. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182076	A1 andere Population
187.	NCT02182102	A Phase I Open Label Study of Continuous Oral Treatment With BIBF 1120 Together With Pemetrexed in Previously Treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2005. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182102	A1 andere Population
188.	NCT02182128	A Phase I Open-label Dose-escalation Study of Continuous Twice-daily Oral Treatment With BIBF 1120 in Japanese Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182128	A1 andere Population
189.	NCT02182141	An Open Label Dose Escalation Study of BIBF 1120 Administered Orally for Four Weeks in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With Repeated	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Administration in Patients With Clinical Benefit. ClinicalTrials.gov. 2003. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182141	
190.	NCT02182154	Metabolism and Pharmacokinetics of [14C]-BIBF 1120 After Administration of Single Doses of 100 mg [14C]-BIBF 1120 Oral Solution in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2005. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182154	A1 andere Population
191.	NCT02182193	Safety and Relative Bioavailability of a Single Dose of 150 mg BIBF 1120 Administered as Soft Gelatine Capsules Charge 1 Compared to BIBF 1120 Soft Gelatine Capsules Charge 2 Compared to BIBF 1120 Administered as Drinking Solution Following Oral Administration to Healthy Male Volunteers in an Open, Randomised, Intra-individual, Crossover Comparison Design. ClinicalTrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182193	A1 andere Population
192.	NCT02182206	A Phase I Open Label Dose Escalation Study of Continuous Once-daily or Twice Daily Oral Treatment With BIBF 1120 in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2003. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182206	A1 andere Population
193.	NCT02182219	A Phase I Open Label Dose Escalation Study of Continuous (Except on the Days of Chemotherapy Infusion) Oral Treatment With BIBF 1120 Together With Docetaxel and Prednisone in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2005. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182219	A1 andere Population
194.	NCT02182232	A Phase I Open Label Dose Escalation Study of Continuous Oral Treatment With BIBF 1120 Together With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Stage Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2005. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182232	A1 andere Population
195.	NCT02182245	A Phase I Open Label Dose Escalation Study of Oral Treatment With BIBF 1120 in Combination With Standard Treatment of Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Gynaecological Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2005. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182245	A1 andere Population
196.	NCT02182258	Safety and Tolerability of Single Rising Doses of 1 mg, 3 mg, 10 mg and 20 mg of BIBF 1120 as Intravenous Infusion (Single-blind, Placebocontrolled at Each Dose	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Group) and Absolute Bioavailability of 100 mg BIBF 1120 as Soft Gelatine Capsule (Intra-individual Comparison). ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182258	
197.	NCT02191865	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Nintedanib Single Oral Dose in Male and Female Patients With Different Degrees of Hepatic Impairment (Child-Pugh Classification A and B) as Compared With Nintedanib Administration to Male and Female Healthy Subjects (a Non-blinded, Parallel Group Study of Phase I). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02191865	A1 andere Population
198.	NCT02225405	Phase I Study of Induction Cisplatin, Docetaxel, and Nintedanib for Stage IB-IIIA Non-Small Cell Lung Cancers Amenable for Surgical Resection. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02225405	A1 andere Population
199.	NCT02230982	Multi-center Open-label Expanded Access Program of Oral Nintedanib 150 mg Twice Daily in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02230982	A5 anderer Studientyp
200.	NCT02231164	Multicentre, Randomised, Double-blind, Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Oral Nintedanib Plus Docetaxel Therapy Compared to Placebo Plus Docetaxel Therapy in Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent, Adenocarcinoma Subtype Non-small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02231164	A1 andere Population
201.	NCT02234596	Phase II Trial of Nintedanib in Patients With Advanced Esophagogastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02234596	A1 andere Population
202.	NCT02278978	A Phase II Trial of BIBF1120 in Patients With Advanced FGFR3 Mutated, FGFR3 Overexpressed, or FGFR3 Wild Type Urothelial Carcinoma of Urinary Bladder, Urethra, Ureter, and Renal Pelvis and Who Have Failed Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02278978	A1 andere Population
203.	NCT02299141	A Pilot Study of Nintedanib in Molecularly Selected Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02299141	
204.	NCT02300298	An Open Label Phase I Safety run-in Trial of Oral Nintedanib Plus Docetaxel Therapy in Japanese Patients With Locally Advanced or Metastatic Adenocarcinoma Subtype Non-small Cell Lung Cancer After Failure of Platinum-based First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02300298	A1 andere Population
205.	NCT02308553	Phase I/II,Multicenter,Randomized,Double-blind,Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib/Vargatef in Combination With Paclitaxel Chemotherapy for Treatment of Patients With BRAF Wildtype Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02308553	A1 andere Population
206.	NCT02389764	A Phase II Study of BIBF1120 (Nintedanib) for Patients With Metastatic HER2-Negative Inflammatory Breast Cancer (IBC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02389764	A1 andere Population
207.	NCT02392455	Vargatef in 2nd-line Therapy of Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02392455	A1 andere Population
208.	NCT02393755	A Phase I/II Study of Nintedanib and Capecitabine in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02393755	A1 andere Population
209.	NCT02399215	Multicenter Phase 2 Study of Nintedanib for Patients With Advanced Carcinoid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02399215	A1 andere Population
210.	NCT02452463	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating Nintedanib Versus Placebo as Prophylaxis Against Radiation Pneumonitis in Patients With Unresectable NSCLC Undergoing Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02452463	A1 andere Population
211.	NCT02496585	Phase II Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nintedanib (BIBF 1120) + Prednisone Taper in Patients With Radiation Pneumonitis. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02496585	
212.	NCT02531737	Multicenter Phase II Trial of Nintedanib (Vargatef®) Plus Docetaxel in Second Line of Treatment in Patients With no Squamous Non Small Cell Lung Cancer Refractory to First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02531737	A1 andere Population
213.	NCT02551068	High Oxygen Delivery to Preserve Exercise Capacity in IPF Patients Treated With Nintedanib: The HOPE-IPF Study. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02551068	A2 andere Intervention
214.	NCT02558387	Phase II Trial of BIBF1120 (Nintedanib) in Patients With Recurrent or Metastatic Salivary Gland Cancer of the Head and Neck : a Multicentre Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02558387	A1 andere Population
215.	NCT02568449	A Phase II Trial of BIBF 1120 (Nintedanib) in Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02568449	A1 andere Population
216.	NCT02572752	Bioequivalence of 1 Soft Gelatine Capsule Containing 200 mg Nintedanib Compared to 2 Soft Gelatine Capsules Containing 100 mg Nintedanib Following Oral Administration in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02572752	A1 andere Population
217.	NCT02579603	A Twelve Week, Open-label, Randomised, Parallel-group Study Evaluating Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (PK) of Oral Nintedanib in Combination With Oral Pirfenidone, Compared to Treatment With Nintedanib Alone, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02579603	A3 andere Vergleichstherapie
218.	NCT02597933	A Double Blind, Randomised, Placebo-controlled Trial Evaluating Efficacy and Safety of Oral Nintedanib Treatment for at Least 52 Weeks in Patients With Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02597933	A1 andere Population
219.	NCT02598193	An Exploratory Multicenter, Open-Label, Single Arm Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone (Esbriet®) in Combination With Nintedanib (Ofev®) in	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02598193	
220.	NCT02606877	Investigation of Drug-drug Interaction Between Nintedanib and Pirfenidone in Patients With IPF (an Open Label, Multiple-dose, Two Group Study). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02606877	A5 anderer Studientyp
221.	NCT02607722	The Special Drug Use-results Survey (All-Case Surveillance) of Ofev® Capsules in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in Japan. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02607722	A5 anderer Studientyp
222.	NCT02619162	Nintedanib Plus Letrozole in Postmenopausal Women With Breast Cancer: Clinical Trial Phase 0/1 Safety and Pharmacodynamics. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02619162	A1 andere Population
223.	NCT02665143	A Phase I-II Randomized Trial of a Combination of Nintedanib/Placebo in Combination With Induction Chemotherapy for Patients With Refractory or First Relapse Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02665143	A1 andere Population
224.	NCT02667704	Influence of Bosentan on the Pharmacokinetics of Nintedanib in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02667704	A1 andere Population
225.	NCT02668393	An Open Label Phase I of Oral Nintedanib Plus Weekly Docetaxel Therapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Lung Adenocarcinoma After Failure of Platinum -Based First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02668393	A1 andere Population
226.	NCT02671422	A Non-interventional Biomarker Study in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) of Adenocarcinoma Tumour Histology Eligible for Treatment With Vargatef® According to the Approved Label.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02671422	A1 andere Population
227.	NCT02730416	ENGOT-EN1/FANDANGO: A Randomized Phase II Trial of First-line Combination Chemotherapy With Nintedanib / Placebo for Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02730416	
228.	NCT02751385	A Phase I Trial to Investigate the Effect of Nintedanib on the Pharmacokinetics of a Combination of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02751385	A1 andere Population
229.	NCT02780700	LUME-Colon 2: An Open-label Randomized Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Nintedanib Alone or in Combination With Capecitabine for Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02780700	A1 andere Population
230.	NCT02788474	A 12-week, Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Followed by a Single Active Arm Phase of 40 Weeks Evaluating the Effect of Oral Nintedanib 150 mg Twice Daily on Change in Biomarkers of Extracellular Matrix (ECM) Turnover in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Limited Forced Vital Capacity (FVC) Impairment.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02788474	A6 andere Studiendauer
231.	NCT02802345	INSTAGE: A 24-week, Double-blind, Randomized, Parallel-group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Nintedanib Co-administered With Oral Sildenafil, Compared to Treatment With Nintedanib Alone, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Advanced Lung Function Impairment. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02802345	A3 andere Vergleichstherapie
232.	NCT02808247	A Phase II Multicenter Study Comparing the Efficacy of the Oral Angiogenesis Inhibitor Nintedanib With the Intravenous Cytotoxic Compound Ifosfamide for Treatment of Patients With Advanced Metastatic Soft Tissue Sarcoma After Failure of Systemic Non-oxazaphosporine-based First Line Chemotherapy for Inoperable Disease "ANITA". ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02808247	A1 andere Population
233.	NCT02835833	Phase I Dose Escalation Study of Nintedanib Plus Bevacizumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02835833	A1 andere Population
234.	NCT02856425	Phase Ib Trial Of Pembrolizumab And Nintedanib.	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02856425	Population
235.	NCT02856867	Nintedanib Plus mFOLFOX6 for Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Adenocarcinoma (MEGAN): A Randomized, Placebo-controlled, Triple-blind Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02856867	A1 andere Population
236.	NCT02863055	Nintedanib as Maintenance Treatment of Pleural Malignant Mesothelioma (NEMO): a Randomized Double Blinded Phase II Study of the EORTC Lung Cancer Group. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02863055	A1 andere Population
237.	NCT02866370	A Randomised Phase II Study Of Nintedanib (BIBF1120) Compared To Chemotherapy in Patients With Recurrent Clear Cell Carcinoma Of The Ovary Or Endometrium. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02866370	A1 andere Population
238.	NCT02902484	A Phase 1b and Pharmacodynamic Study of Nintedanib Monotherapy for Advanced Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02902484	A1 andere Population
239.	NCT03017885	An Active Surveillance to Monitor the Real World Safety in Indian Patients Prescribed Nintedanib for the Treatment of Locally Advanced, Metastatic or Locally Recurrent Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) of Adenocarcinoma Tumor Histology After First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03017885	A1 andere Population
240.	NCT03047031	An Active Surveillance to Monitor the Real World Safety in Indian Patients Prescribed Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03047031	A5 anderer Studientyp
241.	NCT03062943	A Pilot Study of Nintedanib for LymphAngioleioMyomatosis (LAM). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03062943	A5 anderer Studientyp
242.	NCT03104322	A Randomised, Crossover Study of Self-monitoring of Symptoms and Spirometry Via the patientMpower Platform in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03104322	
243.	NCT03242759	Non-Interventional Study (NIS) Collecting Experiences For IPF in Taiwan. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03242759	A5 anderer Studientyp
244.	NCT03281200	A Multicentre, Retrospective Chart Review Study to Describe the Clinical Profile of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Patients Treated With Nintedanib (OFEV®) in Real-world Practice in Spain.. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03281200	A5 anderer Studientyp
245.	NCT03283007	A Multi-center, Randomised, Double-blind Trial of Nintedanib in Lung Transplant (LTx) Recipients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) Grade 0p-1-2. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03283007	A1 andere Population
246.	NCT03287414	A Subject-, Investigator-, and Sponsor-blinded, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Investigate Efficacy, Safety, and Tolerability of VAY736 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03287414	A2 andere Intervention
247.	NCT03287947	LCI-GI-APX-NIN-001: Nintedanib in Metastatic Appendiceal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03287947	A1 andere Population
248.	NCT03292250	Public-interest Multicenter Umbrella Trial Based on Genetic Analysis in Korean Head and Neck Cancer and Esophageal Cancer Patient - Part 1 (HNSCC)]. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03292250	A1 andere Population
249.	NCT03313180	An Open-label Extension Trial of the Long Term Safety of Nintedanib in Patients With 'Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease' (SSc-ILD). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03313180	A5 anderer Studientyp
250.	NCT03361319	A Phase I Trial of Combination Nab-Paclitaxel and Nintedanib or Nab-paclitaxel and Placebo in Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03361319	A1 andere Population
251.	NCT03363815	A Phase 1, Four-part, Fixed-sequence, Open-label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of CC-90001 on the	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pharmacokinetics of Omeprazole, Midazolam, Warfarin, Rosuvastatin, Metformin, Digoxin, and Nintedanib in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03363815	
252.	NCT03377023	Phase I/II Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Nintedanib in Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03377023	A1 andere Population
253.	NCT03502902	A Phase I, Double-blind, Placebo-controlled, Single Oral Dose, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study, Incorporating an Evaluation of the Effect of Food on the Pharmacokinetics of HEC68498 in Healthy Male and Female Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03502902	A1 andere Population
254.	NCT03513484	Phase Ib, Open Label, Combination Study of Nintedanib With 5-Azacitidine in Acute Myeloid Leukemia Characterized by HOX Gene Overexpression, That Are Not Candidates of Intensive Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03513484	A1 andere Population
255.	NCT03562416	Nintedanib Plus Usual Transplant Care Compared to Usual Transplant Care Alone After Single Lung Transplantation in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Pilot Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03562416	A2 andere Intervention
256.	NCT03675581	A Phase I Trial to Investigate the Effect of Nintedanib on the Pharmacokinetics of a Combination of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in Female Patients With Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03675581	A5 anderer Studientyp
257.	NCT03710824	Investigating Trends in Quality of Life in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Under Treatment With Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03710824	A5 anderer Studientyp
258.	NCT03711162	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Doses of GLPG1690 in Addition to Local Standard of Care for Minimum 52 Weeks in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03711162	
259.	NCT03717012	Study of Pulmonary Rehabilitation In Nintedanib Treated Patients With IPF: Improvements in Activity, Exercise Endurance Time, and QoL. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03717012	A3 andere Vergleichstherapie
260.	NCT03725852	A Phase II Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 26-week Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of GLPG1205 in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03725852	A2 andere Intervention
261.	NCT03733444	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multi-center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Doses of GLPG1690 in Addition to Local Standard of Care for Minimum 52 Weeks in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03733444	A2 andere Intervention
262.	NCT03805477	Nintedanib in Patients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)- a Multicentre Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03805477	A1 andere Population
263.	NCT03820726	An Open-label Extension Trial of the Long Term Safety of Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03820726	A5 anderer Studientyp
264.	NCT03843892	Expanded Access Use of OFEV (Nintedanib) in Non-IPF Interstitial Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03843892	A5 anderer Studientyp
265.	NCT03939520	Pragmatic Management of Progressive Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Randomized Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03939520	A3 andere Vergleichstherapie
266.	NCT03954782	Efficacy of Nintedanib Per os as a Treatment for Epistaxis in HHT Disease. A National, Randomized, Multicentre Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03954782	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
267.	NCT03958071	Characteristics of IPF Patients Initiating Nintedanib, Pirfenidone or no Antifibrotic Treatment in the US. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03958071	A5 anderer Studientyp
268.	NCT04046614	Feasibility and Safety of Nintedanib in Combination With Nivolumab in Pretreated Patients With Advanced or Metastatic NSCLC of Adenocarcinoma Histology - An AIO Phase Ib Trial. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04046614	A1 andere Population
Clinical Trials Information System (CTIS)			
269.	2024-518886-89-00	Phase II randomized study on efficacy of nintedanib for treatment of epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) patients - EPISTOP. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518886-89-00	A1 andere Population
270.	2024-515743-27-00	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). CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515743-27-00	A5 anderer Studientyp
271.	2023-505522-34-00	A study in healthy men to test whether BI 1015550 influences the amount of nintedanib and pirfenidone in the blood. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505522-34-00	A1 andere Population
272.	2023-510253-42-00	NUCastle - Nintedanib treatment in Unicentric Castleman disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510253-42-00	A5 anderer Studientyp
273.	2025-523431-19-00	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Proof of Concept (POC) Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Nintedanib Solution for Inhalation (AP02) in Participants with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (AURA-IPF). CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-523431-19-00	A2 andere Intervention
274.	2022-502706-33-00	LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY OF EARLY STAGE BREAST CANCER PATIENTS INCLUDED IN GEICAM STUDIES. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		08.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502706-33-00	
275.	2023-504418-30-00	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Investigate the Efficacy and Safety of MBS2320 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504418-30-00	A2 andere Intervention
276.	2024-512849-17-00	A double blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nerandomilast over at least 26 weeks in patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases associated Interstitial Lung Diseases (SARD-ILD). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512849-17-00	A2 andere Intervention
277.	2024-514433-38-00	Assessment of the effect of Wharton's jelly mesenchymal stem cell preparation (WJMSCs) in the treatment of fibrotic interstitial lung diseases. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514433-38-00	A2 andere Intervention
278.	2024-517005-85-00	A multicentre clinical trial evaluating the safety and efficacy of the combination of nintedanib and tocilizumab compared to standard treatment in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. Analysis with theranostic approach and assessment of cytokine activity, markers of inflammation and pulmonary fibrosis using computed tomography, positron emission tomography, and metabolome and transcriptome studies in selected patients. NINTOC-TU study. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517005-85-00	A3 andere Vergleichstherapie
279.	2024-511427-34-00	Pragmatic management of progressive disease in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. PROGRESSION-IPF. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511427-34-00	A3 andere Vergleichstherapie
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
280.	2009-009516-44	A randomised, open label, parallel group Phase II study comparing the efficacy and tolerability of BIBF 1120 versus sunitinib in previously untreated patients with Renal Cell Cancer.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2009-009516-44	
281.	2007-004803-36	Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-004803-36	A1 andere Population
282.	2008-002072-10	Multicenter, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard pemetrexed therapy compared to placebo plus standard pemetrexed therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-002072-10	A1 andere Population
283.	2008-005364-14	A phase I-II study of BIBF 1120 and Folfox compared to Bevacizumab and Folfox in first line metastatic colorectal cancer patients.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-005364-14	A1 andere Population
284.	2009-011925-14	A multicenter, open label, phase I / II study to evaluate safety, pharmacokinetics and efficacy of BIBF 1120 in comparison with oral sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma patients.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-011925-14	A1 andere Population
285.	2008-006831-10	Multicenter, randomised, double-blind Phase III trial to investigate the efficacy and safety of BIBF 1120 in combination with carboplatin and paclitaxel compared to placebo plus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-006831-10	A1 andere Population
286.	2018-004530-14	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.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004530-14	
287.	2019-004167-45	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study in IPF patients over 12 weeks evaluating efficacy, safety and tolerability of BI 1015550 taken orally.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004167-45	A2 andere Intervention
288.	2020-005554-23	An open-label trial of the long-term safety and tolerability of nintedanib per os, on top of standard of care, over at least 2 years, in children and adolescents with clinically significant fibrosing Interstitial Lung Disease (InPedILD™-ON). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005554-23	A5 anderer Studientyp
289.	2009-013788-21	Ensayo clínico de Fase II, abierto, y de extensión para evaluar la tolerabilidad a largo plazo, la seguridad y la eficacia de BIBF 1120 administrado por vía oral en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática A phase II open label, roll over study of the long term tolerability, safety and efficacy of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013788-21	A5 anderer Studientyp
290.	2010-024251-87	A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual Forced Vital Capacity decline , in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-024251-87	A1 andere Population
291.	2010-024252-29	A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on Forced Vital Capacity decline , in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-024252-29	A1 andere Population
292.	2022-001414-18	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 24-Week Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of BBT-877, as mono- or add-on therapy, in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001414-18	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
293.	2005-000317-35	A double-blind, randomized Phase II study to determine efficacy and safety of oral treatment with BIBF 1120 ES 250 mg twice daily versus 150 mg twice daily in patients suffering from advanced non-small-cell lung cancer.. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-000317-35	A1 andere Population
294.	2005-002427-14	A Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of Continuous Maintenance Treatment with BIBF 1120 Following Chemotherapy in Patients with Relapsed Ovarian Cancer. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002427-14	A1 andere Population
295.	2005-005249-21	A multi-centre 3-arm randomized phase II trial of BIBF 1120 versus BIBW 2992 versus sequential administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in patients with hormone-resistant prostate cancer. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-005249-21	A1 andere Population
296.	2006-002875-42	A 12 month, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of BIBF 1120 administered at oral doses of 50 mg qd, 50 mg bid, 100 mg bid and 150 mg bid on Forced Vital Capacity decline during one year, in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, with optional active treatment extension until last patient out.. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-002875-42	A1 andere Population
297.	2006-004528-35	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2992 50 mg once daily (BB) versus mFOLFOX7 alone as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer.. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-004528-35	A1 andere Population
298.	2010-021407-24	Phase II study of BIBF 1120 in recurrent Glioblastoma multiforme. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021407-24	A1 andere Population
299.	2011-000921-61	A phase I/II, randomized, open-label, multi-centre study of BIBF1120 + reirradiation (R-RT) versus reirradiation in the treatment of patients with first or second progression of glioblastoma. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000921-61	
300.	2011-001649-34	Ensayo clínico de fase I/II, aleatorizado, de paclitaxel neoadyuvante frente a imprimación con BIBF 1120 seguida por BIBF 1120 más paclitaxel en cáncer de mama HER-2 negativo con estudios correlativos proteómicos y de imagen dinámica. Phase I/II Randomized Clinical Trial of Neoadjuvant Paclitaxel vs. BIBF 1120 Priming Followed by BIBF 1120 plus Paclitaxel in Early HER-2 negative Breast Cancer with Pharmacodynamic and Dynamic Imaging Correlates.. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001649-34	A1 andere Population
301.	2011-004250-26	A Phase I/II, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic, and Preliminary Efficacy Study of Oral Rucaparib in Patients with gBRCA Mutation Ovarian Cancer, or Other Solid Tumor. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-004250-26	A1 andere Population
302.	2011-006288-23	Randomized double blind placebo-controlled phase II trial of Vargatef® in addition to first line chemotherapy with interval debulking surgery in patients with adenocarcinoma of the ovary, the fallopian tube or serous adenocarcinoma of the peritoneum. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-006288-23	A1 andere Population
303.	2012-004076-19	ENGOT-cx1/BGOG-cx1: "Randomized double-blind Phase II study comparing 3-weekly carboplatin (AUC 5) + paclitaxel 175 mg/m2 with or without concomitant and maintenance nintedanib (NINTEDANIB) in advanced or recurrent cervical carcinoma.". EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004076-19	A1 andere Population
304.	2012-004895-21	Phase II randomised placebo controlled NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder cancEr. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004895-21	A1 andere Population
305.	2013-000517-20	A Phase 2, Open-Label Study of Rucaparib in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000517-20	
306.	2013-004324-11	Phase II study with oral fibroblast growth factor-1 inhibitor BIBF1120 as second line treatment in lung carcinoma patients harboring fibroblast growth factor receptor-1 gene amplification (NVALT-15 study). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004324-11	A1 andere Population
307.	2013-004458-34	A Phase I/II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib/Vargatef in Combination With Paclitaxel Chemotherapy for Treatment of Patients with BRAF Wildtype Metastatic Melanoma. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004458-34	A1 andere Population
308.	2014-003891-22	Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line CTX: angiogenic biomarker identification, phase II trial. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003891-22	A1 andere Population
309.	2014-004058-32	The Efficacy and Mechanism Evaluation of Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis with the Addition of Co-trimoxazole (EME-TIPAC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004058-32	A2 andere Intervention
310.	2014-004782-24	A Phase 2 Trial to Evaluate the Efficacy of PRM-151 in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004782-24	A2 andere Intervention
311.	2014-005016-42	"Multicenter, prospective, open label study , in patients with non small cell lung cancer (NSCLC), stage IIIB / IV or recurrent, after the failure of first line chemotherapy in which it's possible a treatment that evaluates the effectiveness and the safety of oral BIBF 1120 in combination with standard docetaxel therapy, which can be administered (at the discretion of the referring physician) with tri-weekly or weekly schedule. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005016-42	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
312.	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005341-44	A1 andere Population
313.	2015-000475-27	Multicenter phase II trial of Nintedanib plus docetaxel in second line of treatment in patients with no squamous non small cell lung cancer refractory to first line chemotherapy (REFRACT study). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000475-27	A1 andere Population
314.	2010-019707-32	LUME-Lung 3. A Phase I/II study of continuous oral treatment with BIBF 1120 added to standard gemcitabine/cisplatin therapy in first line NSCLC patients with squamous cell histology.. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019707-32	A1 andere Population
315.	2015-004919-20	A pilot study of nintedanib for lymphangioleiomyomatosis (LAM). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004919-20	A5 anderer Studientyp
316.	2016-000109-35	A PHASE I/II TRIAL OF COMBINATION NAB-PACLITAXEL AND NINTEDANIB OR NAB-PACLITAXEL AND PLACEBO IN RELAPSED NSCLC ADENOCARCINOMA. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000109-35	A1 andere Population
317.	2016-000193-38	ENGOT-EN1/FANDANGO: A randomized phase II trial of first-line combination chemotherapy with nintedanib / placebo for patients with advanced or recurrent endometrial cancer.. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000193-38	A1 andere Population
318.	2016-000877-19	A phase 1/2 dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics and preliminary efficacy of DTX-SPL8783 (a docetaxel (DTX)-dendrimer conjugate) as monotherapy in patients with advanced solid tumours or in combination with nintedanib in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000877-19	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
319.	2017-003158-18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00011 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003158-18	A2 andere Intervention
320.	2018-001747-31	A Multi-center, Randomised, Double-blind Trial of Nintedanib in Lung Tranplant (LTx) recipients with bronchiolitis obliterans sydrome (BOS) grade 1-2. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001747-31	A1 andere Population
321.	2018-002664-73	GALACTIC-1- A randomized, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled Phase 2b study in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) investigating the efficacy and safety of GB0139, an inhaled galectin-3 inhibitor administered via a dry powder inhaler over 52 weeks. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002664-73	A2 andere Intervention
322.	2019-002709-23	A randomized, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled Phase 2a evaluation of the safety, tolerability and pharmacokinetics of PLN-74809 in participants with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) (INTEGRIS-IPF). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002709-23	A2 andere Intervention
323.	2019-003992-21	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Study of the Efficacy and the Safety and Tolerability of BMS-986278 in Participants with Pulmonary Fibrosis. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003992-21	A2 andere Intervention
324.	2020-000697-22	Zephyrus II: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Pamrevlumab in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF).. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000697-22	A2 andere Intervention
325.	2020-000791-38	A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PRM-151 IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000791-38	
326.	2020-002114-40	Nintedanib for the treatment of SARS-Cov-2 induced pulmonary fibrosis. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002114-40	A1 andere Population
327.	2020-005103-39	Access to Pirfenidone Solution for Inhalation (AP01) for Treatment of Progressive, Fibrosing Interstitial Lung Diseases, including Idiopathic Pulmonary Fibrosis. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005103-39	A2 andere Intervention
328.	2021-001253-32	A Phase 2b Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Repeat-dose, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of HZN-825 in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001253-32	A2 andere Intervention
329.	2021-001555-14	Assessment of the effect of Wharton's jelly mesenchymal stem cell preparation (WJMSCs) in the treatment of fibrotic interstitial lung diseases. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001555-14	A2 andere Intervention
330.	2021-005066-17	A participant- and investigator-blinded, randomized, placebo-controlled, multicenter, platform study to investigate efficacy, safety, and tolerability of various single treatments in participants with idiopathic pulmonary fibrosis. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005066-17	A2 andere Intervention
331.	2021-005206-10	A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PRA023 in Subjects with Systemic Sclerosis Associated with Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005206-10	A2 andere Intervention
332.	2021-005881-17	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Inhaled Treprostinil in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (TETON-2). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005881-17	
333.	2021-006278-22	A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO CONTROLLED, TWO PERIOD CROSS-OVER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ORVEPITANT IN CHRONIC COUGH IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006278-22	A2 andere Intervention
334.	2021-006820-41	A Randomized Double-blind, Four-Arm Active and Placebo-controlled Dose-Finding Trial to Evaluate the Efficacy, Tolerability, Safety and Dose Response of LYT-100 in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF).. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006820-41	A2 andere Intervention
335.	2022-000498-15	A Multi-Cohort, Randomised, Placebo-Controlled Phase 2a Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of Ascending Doses of RXC007 in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000498-15	A2 andere Intervention
336.	2022-001091-34	A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001091-34	A2 andere Intervention
337.	2022-001134-11	A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001134-11	A2 andere Intervention
338.	2022-003584-18	Tezepelumab (Anti-TSLP-mab) in progressive pulmonary fibrosis interstitial lung disease with evidence of eosinophilia. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003584-18	A2 andere Intervention
339.	2010-023050-37	A multicenter, randomized, phase II trial: BIBF 1120 vs. placebo in patients receiving oxaliplatin plus fluorouracil and leucovorin (mFOLFOX6) for advanced,	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		chemorefractory metastatic colorectal cancer (mCRC). EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023050-37	
340.	2011-001086-41	A randomized, placebo-controlled, multi-center phase I/II trial to assess the safety and efficacy of nintedanib (BIBF 1120) added to low-dose cytarabine in elderly patients with AML unfit for an intensive induction therapy. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001086-41	A1 andere Population
341.	2011-005814-12	Phase II, randomised, placebo controlled, multicentre, feasibility study of low dose (metronomic) cyclophosphamide with or without nintedanib (BIBF 1120) in advanced ovarian cancer (METRO-BIBF). EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005814-12	A1 andere Population
342.	2011-002766-21	An open-label extension trial of the long term safety of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002766-21	A5 anderer Studientyp
343.	2012-002214-38	A PHASE II RANDOMIZED STUDY OF DOCETAXEL WITH OR WITHOUT NINTEDANIB (BIBF-1120) IN PATIENT RECEIVING A SECOND-LINE OF CHEMOTHERAPY FOR HER NEGATIVE, METASTATIC OR LOCALLY RECURRENT BREAST CANCER. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002214-38	A1 andere Population
344.	2012-004295-19	A phase II study exploring the safety and efficacy of nintedanib (BIBF1120) as second line therapy for patients with either differentiated or medullary thyroid cancer progressing after first line therapy.. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004295-19	A1 andere Population
345.	2012-005201-48	LUME-Meso: Double blind, randomised, multicentre, phase II/III study of nintedanib in combination with pemetrexed / cisplatin followed by continuing nintedanib monotherapy versus placebo in combination with pemetrexed / cisplatin followed by continuing placebo monotherapy for the treatment of patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005201-48	
346.	2012-000095-42	A double-blind, randomised, placebo controlled Phase III study of nintedanib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with colorectal cancer refractory to standard therapies.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000095-42	A1 andere Population
347.	2015-000640-42	A twelve week, open-label, randomised, parallel-group study evaluating safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of oral nintedanib in combination with oral pirfenidone, compared to treatment with nintedanib alone, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000640-42	A3 andere Vergleichstherapie
348.	2015-000392-28	A double blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating efficacy and safety of oral nintedanib treatment for at least 52 weeks in patients with Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000392-28	A1 andere Population
349.	2015-003280-11	AN EXPLORATORY MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM STUDY OF THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PIRFENIDONE (ESBRIET®) IN COMBINATION WITH NINTEDANIB (OFEV®) IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003280-11	A5 anderer Studientyp
350.	2015-003148-38	A 12-week, double blind, randomised, placebo controlled, parallel group trial followed by a single active arm phase of 40 weeks evaluating the effect of oral nintedanib 150 mg twice daily on change in biomarkers of extracellular matrix (ECM) turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and limited forced vital capacity (FVC) impairment.. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003148-38	A6 andere Studiendauer
351.	2015-002619-14	INSTAGE(TM): A 24-week, double-blind, randomized, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of oral nintedanib coadministrated with oral sildenafil, compared to treatment with nintedanib alone, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and advanced lung function impairment. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026].	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002619-14	
352.	2016-002093-12	A Phase II multicenter study comparing the efficacy of the oral angionenesis inhibitor nintedanib with the intravenous cytotoxis compound ifosfamide for treatment of patients with advanced metastatic soft tissue sarcoma after failure of systemic non-oxazaphosporine-based first line chemotherapy for inoperable disease "ANITA". EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002093-12	A1 andere Population
353.	2016-000521-38	Nintedanib as maintenance treatment of malignant pleural mesothelioma (NEMO): a double-blind randomized phase II study of the EORTC Lung Cancer Group. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000521-38	A1 andere Population
354.	2013-002109-73	A Randomised Phase II Study of Nintedanib (BIBF1120) Compared to Chemotherapy in Patients with Recurrent Clear Cell Carcinoma of the Ovary or Endometrium. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002109-73	A1 andere Population
355.	2016-003403-66	An open-label extension trial to assess the long term safety of nintedanib in patients with 'Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease' (SSc-ILD). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003403-66	A5 anderer Studientyp
356.	2018-001405-87	A Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of two doses of GLPG1690 in addition to local standard of care for minimum 52 weeks in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001405-87	A2 andere Intervention
357.	2017-004302-18	A Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, 26-week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of GLPG1205 in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004302-18	A2 andere Intervention
358.	2018-001406-29	A Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group,	A2 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		placebo-controlled, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of two doses of GLPG1690 in addition to local standard of care for minimum 52 weeks in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001406-29	Intervention
359.	2018-000525-32	An open-label extension trial of the long term safety of nintedanib in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000525-32	A5 anderer Studientyp
360.	2019-004326-19	Pragmatic management of progressive disease in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004326-19	A3 andere Vergleichstherapie
361.	2019-002593-31	Efficacy of Nintedanib per os as a treatment for epistaxis in HHT disease A national, randomized, multicenter phase II study EPICURE. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002593-31	A1 andere Population

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-138 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie

(Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-138 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIBRONEER®-ILD

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Das Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nerandomilast in den Dosierungen 9 mg zweimal täglich und 18 mg zweimal täglich im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit progressiver fibrosierender ILD zusätzlich zur Standardbehandlung der Patienten über einen Zeitraum von mindestens 52 Wochen zu bewerten. **Hypothesen** Bewertung der Überlegenheit von Nerandomilast 9 mg und 18 mg jeweils zweimal täglich im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit IPF. <u>Hypothese primärer Endpunkt:</u> Nullhypothese (H_0): Es gibt kein Unterschied in der mittleren Veränderung vom Ausgangswert der FVC in mL bis zu Woche 52 zwischen Nerandomilast (9 mg bzw. 18 mg) und Placebo. Alternativhypothese (H_a): Es gibt einen Unterscheid in der mittleren Veränderung vom Ausgangswert der FVC in mL bis zu Woche 52 zwischen Nerandomilast (9 mg bzw. 18 mg) und Placebo. <u>Hypothese sekundärer Endpunkt:</u> Nullhypothese (H_0): Es gibt keinen Unterschied in der Zeit bis zur ersten akuten ILD Exazerbation, erste Hospitalisierung aufgrund einer Atemwegserkrankung oder Tod zwischen Nerandomilast (9 mg bzw. 18 mg) und Placebo. Alternativhypothese (H_a): Es gibt einen Unterschied in der Zeit bis zur erste akuten ILD Exazerbation, erste Hospitalisierung aufgrund einer Atemwegserkrankung oder Tod zwischen Nerandomilast (9 mg bzw. 18 mg) und Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** randomisiert **Zuteilungsverhältnis:** 1:1:1 **Randomisierungseinheit:** Studienteilnehmer **Verblindung:** doppel-verblindet **Studienhorizont:** Part A (52 Wochen) & Part B (Visite alle zwölf Wochen bis der letzte Patient Part B abgeschlossen hat) + sieben Tage Follow-up (Patienten können bis zu 130 Wochen in der Studie verbleiben).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Design: prospektiv, parallel, **Studienorganisation:** multizentrisch, **Phase:** III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	**Globales Amendment 1 (26. Juli 2022)** In diesem Amendment gab es keine wesentlichen Änderungen. **Globales Amendment 2 (10. Mai 2023)** • Modifizierung zur Klarstellung das Patienten mit PF-ILD dennoch infrage kommen können, wenn nicht alle fibrotischen Muster erfüllt sind (ausgenommen sind weit verbreitete Konsolidierung oder progressive massive Fibrose). • Das obere Limit für DL_{CO} wurde entfernt, da nicht mehr relevant für die Ausschlusskriterien. • Anpassung der Einschlusskriterien. • Jedes FEV_1/FVC-Verhältnis <0,7 war zu vermeiden, da das Risiko für Emphyseme und Obstruktionen hoch wäre und die Messung der Wirksamkeitsendpunkte beeinflussen würde. • Anpassung der Ausschlusskriterien. • Ergänzung des Ausschlusskriteriums Patienten mit einer Krankengeschichte zur Behandlung der Lungenfibrose mit einer Stammzellentherapie. • Klärung im Bezug auf Umgang mit Patienten und Daten bei einer Dosis von 9 mg zweimal täglich. • Klarstellung, dass die Anwendung von Prednison in einer Dosierung von <15 mg zulässig ist und das Prednison >15 mg/Tag oder equivalent während der Behandlungsdauer bei akuter ILD Exacerbation verschrieben werden können. • Die Einschränkung von Pirfenidon während der Follow-up Phase wurde von „erlaubt“ zu „nicht erlaubt“ angepasst. • Entfernung des Per Protocol Set und Ergänzung des FAS und Aktualisierung des TS. • Anpassung des herangezogenen Stichtagsdatum für Ereigniszeitanalysen von Randomisierungsdatum auf Datum der ersten Medikamenteneinnahme. **Globales Amendment 3 (20. September 2023)** • Es war keine Interimsanalyse zur Wirksamkeit vorgesehen, stattdessen wurde die Hauptanalyse und die Abschlussanalyse festgelegt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ergänzung der Haupt- und Endanalyse im Abschnitt zum allgemeinen Studiendesign. • Klarstellung der Entblindung des Sponsors zur Hauptanalyse (DBL1) und zur Verwendung von unverblindeten PK Daten vor DBL1 durch das an den PK-Analysen beteiligte Personal. • Ergänzung einer Erläuterung, das die Hypothesentest für den key-sekundären Endpunkt im Rahmen der Hauptanalyse durchgeführt werden sollten, sowie eine allgemeine Beschreibung dessen, was bei der Haupt- und Abschlussanalyse analysiert werden sollte. • Eingrenzung der Begleittherapie • Die Berichterstattung von UE auf Grundlage des HADS wurde präzisiert.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Hauptdiagnose für die Aufnahme in die Studie:** Patienten diagnostiziert mit progressiver fibrosierender ILD entsprechend • Vorliegen einer fibrotischen Lungenerkrankung im HRCT, definiert als retikuläre Anomalie mit Traktionsbronchiektasie mit oder ohne Wabenbildung, mit einem Krankheitsausmaß von >10% im HRCT, die innerhalb von zwölf Monaten nach Visite 1 durchgeführt und vor Visite 2 durch eine zentrale Überprüfung bestätigt wurde **und** • Patienten erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien für PF-ILD[48] innerhalb von 24 Monaten nach Visite 1, wie vom Prüfer beurteilt: o klinisch signifikanter Rückgang der geschätzten FVC% basierend auf einem relativen Rückgang von ≥10%, o geringfügiger Rückgang der geschätzten FVC% basierend auf dem relativen Rückgang von ≥5-<10% in Verbindung mit einer Verschlechterung der Atemwegsbeschwerden, o geringfügiger Rückgang der geschätzten FVC% basierend auf einem relativen Rückgang von ≥5-<10% in Verbindung mit zunehmendem Ausmaß

[48] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet[1].

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		fibrotischer Veränderungen in der Thoraxbildgebung, o Verschlechterung der Atemwegsbeschwerden sowie zunehmendes Ausmaß fibrotischer Veränderungen in der Thoraxbildgebung **Einschlusskriterien:** 1. Patienten ≥18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 2. Vor der Aufnahme in die Studie unterzeichnete und datierte schriftliche Einverständniserklärung gemäß ICH-GCP und den lokalen Rechtsvorschriften 3. Diagnose einer progressiven fibrosierenden ILD anders als IPF 4. Patienten die: o Mindestens zwölf Wochen vor Visite 1 und während des Screenings eine stabile Therapie* mit Nintedanib erhalten haben und planen, diese Hintergrundbehandlung nach der Randomisierung fortzusetzen. *Eine stabile Therapie ist definiert als die individuell und allgemein verträgliche Behandlung mit Nintedanib (keine Dosisänderung) über einen Zeitraum von mindestens zwölf Wochen. o Mindestens acht Wochen vor Visite 1 und während des Screenings nicht mit Nintedanib behandelt wurden (das heißt entweder AF-behandlungsnaiv oder zuvor abgesetzt) und nicht vorhaben, eine antifibrotische Behandlung zu beginnen oder wieder aufzunehmen. 5. FVC ≥45% des vorhergesagten Normalwerts zu Visite 1 6. DL_{CO} ≥25% des für Hämoglobin korrigierten Normalwerts bei Visite 1 7. Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP) müssen bereit und in der Lage sein hochwirksame Verhütungsmethoden anzuwenden. WOCBP, die orale Kontrazeptiva einnehmen, müssen zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. 8. Patienten, die wegen einer zugrunde liegenden systemeischen Erkrankung mit zugelassenen Immunsuppressiva (außer Kortikosteroiden) behandelt werden (z. B. MTX, AZA), müssen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vor Visite 1 und während des Screenings mindestens zwölf Wochen lang eine stabile Behandlung erhalten haben. **Ausschlusskriterien:** 1. Pre-Bronchodilator FEV_1/FVC Wert <0,7 bei Visite 1 2. Nach Ansicht des Prüfarztes bzw. der Prüfärztin liegen weitere klinisch bedeutsame Lungenanomalien vor. 3. Akute ILD Exazerbation innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1 und/oder während des Screenings 4. Relevante chronische oder akute Infektionen, einschließlich HIV und viraler Hepatitis. 5. Patienten, bei denen innerhalb von zwölf Monaten nach dem Screening eine ILD aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion/COVID-19 aufgetreten ist. 6. Eine größere Operation (gemäß Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüfärztin), die innerhalb von sechs Wochen vor Visite 2 durchgeführt wurde oder während des Studienzeitraums geplant ist z. B. eine Hüftprothese. Die Registrierung auf der Liste für Lungentransplantationen wird nicht als geplante größere Operation angesehen werden. 7. Jede dokumentierte aktive oder vermutete Malignität oder Balignität in der Anamnese innerhalb von 5 Jahren vor Visite 1, mit Ausnahme von angemessen behandeltem Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut in situ oder Karzinom des Gebärmutterhalses in situ. 8. AST oder ALT >2,5 x ULN oder Gesamtbilirubin >1,5 x ULN bei Visite 1. 9. eGFR ≤30 ml/min/1,73 m^2 zu Visite 1 10. Patienten mit einer Leberzirrhose 11. Kardiovaskuläre Erkrankungen wie, a. Schwerer Bluthochdruck innerhalb von 3 Monate nach Visite 1 b. Myokardinfarkt, Schlaganfall, oder transitorische ischämische Attacke innerhalb von sechs Monaten nach Visite 1 c. Instabile Herzangina innerhalb von sechs Monaten nach Visite 1 12. Einnahme eines der folgenden Medikamente: Prednison <15 mg/Tag oder Äquivalent innerhalb von vier Wochen vor Visiste 1;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Cyclophosphamid, Tocilizumab, Mycophenolat, Pirfenidon innerhalb von acht Wochen vor Visite 1; Rituximab innerhalb von sechs Monaten vor Visite 1 13. Aktive Vaskulitis, instabil oder unkontrolliert innerhalb von acht Wochen vor Visite 1 oder während des Screenings. 14. Jegliches suizidale Verhalten in den letzten zwei Jahren. 15. Selbstmordgedanken von Typ 4 oder 5 auf der C-SSRS in den letzten drei Monaten oder bei Visite 1 und/oder Visite 2. 16. Akute oder chronische schwere Depression, definiert als HADS-Subscore >14 bei Visite 1 und/oder Visite 2. 17. Patienten, die die Einnahme von eingeschränkten Medikamenten oder anderen Arzneimitteln, die die sichere Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, fortsetzen müssen oder möchten. Starke CYP3A4-Hemmer sollten 5 Halbwertszeiten vor Visite 1 nicht eingenommen werden. 18. Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1 mit PDE1-, PDE3-, PDE4-, PDE10-Hemmern und nicht-selektiven PDE-Hemmern innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1 behandelt wurden. 19. Patienten, von denen nicht erwartet wird, dass sie die Anforderungen des Protokolls einhalten oder die Studie wie geplant abschließen werden. 20. Unfähigkeit an Visiten auf das Rauchen zu verzichten. 21. Allergien oder Überempfindlichekiten in der Anamnese oder Kontraindikationen für die Klasse der untersuchten Arzneimittel, einschließlich bekannter Überempfindlichkeiten gegenüber dem Arzneimittel oder seinen Hilfsstoffen. 22. Patienten mit einer anderen schweren Erkrankung oder einem anderen schweren Gesundheitszustand als der untersuchten ILD, die nach Ansicht des Prüfarztes bzw. der Prüfärztin aufgrund der Teilnahme ein Risiko für den Patienten darstellen, die Studienverfahren beeinträchtigen oder Bedenken hinsichtlich der Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie aufkommen lassen könnten. 23. Patienten mit aktiver Tuberkulose.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		24. Vorherige Randomisierung in der Studie oder in Studie 1305-0014. 25. Derzeit an einer anderen Studie mit einem Prüfpräparat oder einem Prüfgerät teilnehmend oder weniger als 30 Tage seit Beendigung einer anderen Studie mit einem Prüfpräparat oder einem Prüfgerät oder seit Erhalt einer anderen Prüfbehandlung. 26. Frauen, die schwanger sind, stillen oder während der Studie schwanger werden möchten. 27. Vorgeschichte einer Stammzelltherapie zur Behandlung von Lungenfibrose.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 403 Studienzentren in 44 in Ländern in Nordamerika, Südamerika, Europa, Afrika, Asien, Mittlere Osten und Ozeanien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	**Alle Gruppen** Visite 1: Screening <u>Part A</u> Visite 2: Therapiestart, Einnahme der Studienmedikation für 52 Wochen <u>Part B</u> Visite alle zwölf Wochen bis zum Behandlungsende (EOT) **Nerandomilast 9 mg** Einnahme (oral): zwei Tabletten 9 mg zweimal täglich im Intervall von zwölf Stunden **Nerandomilast 18 mg** Einnahme (oral): zwei Tabletten 18 mg zweimal täglich im Intervall von zwölf Stunden **Placebo** Einnahme (oral): zwei Tabletten zweimal täglich im Intervall von zwölf Stunden **Alle Gruppen** Patienten, die eine antifibrotische Hintergrundtherapie (Nintedanib) erhalten sollen zuerst die Studienmedikation einnehmen gefolgt von der antifibrotischen Therapie. Follow up: sieben Tage (±drei Tage) nach Behandlungsende
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der	**Primäres Ziel:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das primäre Ziel besteht darin, bei Patienten mit PF-ILD[49] eine Reduzierung des Rückgangs der Lungenfunktion nachzuweisen, gemessen anhand der Veränderung der FVC für Nerandomilast gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo. **Primärer Endpunkt:** • Absolute Veränderung von Baseline in FVC ml zu Woche 52 **Key sekundärer Endpunkt:** • Zeit bis zur ersten akuten ILD Exazerbation, ersten respiratorisch bedingten Hospitalisierung oder Tod (unabhängig davon was zuerst eintritt) während der gesamten Studiendauer **Sekundäre Endpunkte:** • Zeit bis zur ersten akuten ILD Exazerbation oder Tod während der gesamten Studiendauer • Zeit bis zur respiratorisch bedingten Hospitalisierung oder Tod während der gesamten Studiendauer • Zeit bis zur absoluten Abnahme der geschätzten FVC% um >10% des Sollwerts vom Ausgangswert oder Tod während der gesamten Studiendauer • Zeit bis zur absoluten Abnahme der geschätzten DL_{CO}% um >15% des Sollwerts vom Ausgangswert oder Tod während der gesamten Studiendauer • Zeit bis zum Tod während der gesamten Studiendauer • Absolute Veränderung vom Ausgangswert in der L-PF Symptom Domäne Dyspnoe zu Woche 52 • Absolute Veränderung vom Ausgangswert in der L-PF Symptom Domäne Husten zu Woche 52 • Absolute Veränderung vom Ausgangswert in der L-PF Symptom Domäne Fatigue zu Woche 52 • Absolute Veränderung vom Ausgangswert der geschätzten FVC% zu Woche 52 • Absolute Veränderung vom Ausgangswert der geschätzten DL_{CO}% zu Woche 52 **Weitere Endpunkte** • Zeit bis zur ersten akuten ILD Exazerbation während der gesamten Studiendauer

[49] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet[1].

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zur absoluten Abnahme des geschätzten FVC% um >10% vom Ausgangswert während der gesamten Studiendauer • Zeit bis zur respiratorisch bedingten Hospitalisierung während der gesamten Studiendauer • Jährliche Abnahmerate der FVC [ml/Jahr], gemessen über einen Zeitraum von 52 Wochen • Absolute Veränderung vom Ausgangswert der geschätzten FVC% zu Woche 26 • Absolute Veränderung vom Ausgangswert der FVC [ml] zu Woche 26 • Absolute Veränderung vom Ausgangswert der geschätzten DL_{CO}% zu Woche 26 • Zeit bis zur relativen Abnahme der geschätzten FVC% um >10% des Sollwerts vom Ausgangswert oder Tod während der gesamten Studiendauer • Zeit bis zur absoluten Abnahme der geschätzten FVC% um >5% des Sollwerts vom Ausgangswert oder Tod während der gesamten Studiendauer • Zeit bis zur relativen Abnahme der geschätzten FVC% um >5% des Sollwerts vom Ausgangswert oder Tod während der gesamten Studiendauer • Absolute Veränderung vom Ausgangswert des L-PF Gesamtscore zu Woche 52 • Absolute Veränderung vom Ausgangswert des L-PF Symptom-Gesamtscore zu Woche 52 • Absolute Veränderung vom Ausgangswert des L-PF Impact-Score zu Woche 52 • Veränderung vom Ausgangswert der SpO_2 bei Ruhe zu Woche 52 • Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod während der gesamten Studiendauer • Zeit bis zur ersten antifibrotischen (Rescue-) Therapie währen der gesamten Studiendauer (nur Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie) • Jährliche respiratorisch bedingte Hospitalisierungsrate • Pharmakokinetik • Sicherheit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wird ein Behandlungseffekt von 71 ml für Nerandomilast gegenüber Placebo bei der FVC Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 erwartet. Basierend aus Schätzungen aus der INBUILD® Studien und der INPULSIS Studie wird eine gemeinsame angepasste Standardabweichung der FVC Veränderung von 280 ml angenommen. Eine effektive Stichprobengröße von 336 Patienten pro Gruppe ermöglicht die Erkennung des Behandlungseffekts von 71 ml mit einer Aussagekraft von 91% bei einem zweiseitigen Alpha-Wert von 5% für einen Arm mit einer aktiven Nerandomilast Dosis im Vergleich zu Placebo. Mit 336 Patienten pro Arm und einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,05 kann eine Behandlungseffektgröße von 80, 65, 55 und 45 für jeden der primären Endpunkte mit einer Aussagekraft von 96%, 85%, 72% bzw. 55% nachgewiesen werden.

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Interimsanalysen geplant.
		Gründe für einen permanenten Abbruch der Studienbehandlung:
		• Der Patient möchte die Studienbehandlung abbrechen. Er wird gebeten die Gründe dafür zu erläutern, hat je doch das Recht die Antwort zu verweigern.
		• Der Patienten hat wiederholt gezeigt, dass er wichtige Studienverfahren nicht einhält, und nach Meinung sowohl des Prüfers als auch des Sponsorenvertreters kann die Sicherheit des Patienten nicht gewährleistet werden, da er nicht bereit oder in der Lage ist, die Studienanforderungen auch in Zukunft einzuhalten.
		• Der Patient zeigt Suizidalität nach klinischer Beurteilung des Prüfers oder gemäß den folgenden Kriterien:
		  o Jegliches suizidale Verhalten
		  o Suizidgedanken vom Typ 4 oder 5 im C-SSRS
		• Im Falle des Auftretens eines bösartigen Neoplasmas, das nicht angemessen behandelt wurde, wie Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut in situ oder Karzinom des Gebärmutterhalses in situ.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patient wird sich einer Lungentransplantation unterziehen, wobei der Operationstermin bereits feststeht. • Patient wird Schwanger. • Patienten mit einem BMI <18,5 kg/m^2, die während der Studienbehandlung einen zusätzlichen unerklärlichen und klinisch signifikanten Gewichtsverlust (>10%) erleiden. **Gründe für einen temporären Abbruch der Studienbehandlung:** • Der Patient leidet unter einer neu auftretenden schweren Depression, definiert durch einen HADS-Subscore >14. • Der Patient erfüllt die UESI Definition einer Leberschädigung. • Der Patient hat ein Ereignis, das auf eine Vaskulitis hindeutet. • Der Patient muss Begleitmedikamente einnehmen, die die Sicherheit der Studienmedikation oder anderer Studienbehandlungen beeinträchtigt z. B. CYP3A4-Hemmer. • Der Patient muss die Studienbehandlung aus medizinischen Gründen wie einer Operation, UE oder andere Erkrankungen abbrechen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wird unter Verwendung eines validierten Systems (IRT) erstellt, das einen Pseudozufallszahlengenerator umfasst, sodass die resultierende Behandlung sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar ist. Die Blockgröße wird im klinischen Studienbericht dokumentiert. Der Zugriff auf die Codes wird kontrolliert und dokumentiert.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten werden parallel in Blöcken für die doppelblinde Behandlung randomisiert. Die Randomisierung wird innerhalb des IRT-Systems nach Einnahme einer AF-Behandlung zu Beginn der Studie (Ja/Nein) und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster/andere fibrotische Muster) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob	Die Randomisierung wird mittels eines IRT-Systems durchgeführt. Die entsprechenden Medikamentennummern werden zugewiesen und im eCRF dokumentiert. Medikamentennummer und Patientennummer sind nicht identisch. Die Patientennummer wurde während des Screenings bereits über das IRT-System generiert. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Behandlung wird von einem IRT-Ansprechpartner während der Visiten zugewiesen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wird durch den Sponsor erstellt. Die Patienten werden durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin in die Studie aufgenommen. Die Patienten werden mittels eines IRT-Systems randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Die Verbindung des Sponsors, wurde zum DBL 1 aufgehoben. Patienten, Prüfärzte und Klinikpersonal blieben weiterhin verblindet. Die Patienten werden mittels eines IRT-Systems randomisiert.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation wird durch einen Medikamentencode identifiziert und die Verpackung ist identisch. Die Farbe, Größe und Form der jeweiligen 9 mg und 18 mg Nerandomilast Tabletten und der entsprechenden Placebo-Tabletten sind nicht zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** Die Primäranalyse ist ein auf der eingeschränkten maximalen Wahrscheinlichkeit (REML) basierender Ansatz unter Verwendung eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM), bei dem die Veränderung der FVC gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 zwischen den Behandlungsgruppen verglichen wird. Die Analyse umfasst die festen, kategorialen Effekte der Behandlung bei jeder Visite, die AF-Behandlung zu Baseline, bei jeder Visite, das HRCT-Muster zu Baseline, bei jeder Visite, und die festen kontinuierlichen Effekte des FVC-Wertes zu Baseline, bei jeder Visite. Die Visite wird als wiederholte Messung mit einer unstrukturierten Kovarianzstruktur behandelt, die zur Modellierung der Messung innerhalb eines Patienten verwendet wird. Die Kenward-Roger-Näherung wird verwendet, um die Freiheitsgrade des Nenners zu schätzen und die Standardfehler anzupassen. Signifikanztest basieren auf den kleinsten Quadraten unter Verwendung eines zweiseitigen α gemäß der Strategie für multiple Tests. Der primäre Behandlungsvergleich wird der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kontrast zwischen den Behandlungen in Woche 52 sein. **Sekundärer Endpunkt:** Der primäre sekundäre Endpunkt „Zeit bis zu ersten akuten ILD Exazerbation, erste respiratorisch bedingte Hospitalisierung oder Tod während der gesamten Studiendauer“, wird anhand eines Cox-Proportional-Hazards Modells unter Verwendung der Daten aus der gesamten Studie analysiert, d.h. einschließlich der Daten über 52 Wochen hinaus. Das Modell umfasst als Kovariablen den Behandlungseffekt, die AF-Behandlung zu Baseline, das Alter (kontinuierlich), die geschätzt FVC%, die geschätzte DL_{CO}% (korrigiert um Hämoglobin) und das HRCT-Muster zu Studienbeginn. Es wird die Breslows Methode zur Behandlung von Gleichständen verwendet. Die Anzahl der Patienten mit einem beliebigen Ereignis im Verbund und die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis für jede Komponente als erstes Ereignis während der Studie werden angezeigt. Der zweiseitige p-Wert für die Gleichheit der Hazard-Raten durch den Wald-Test für den Behandlungseffekt wird angezeigt. Es werden KM-Kurven nach Behandlungsgruppe vorgestellt. Darüber hinaus wird der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Ereignis über die gesamte Studie hin anhand von KM-Schätzungen dargestellt. Es wird ein Vergleich der Ereignisrate in Woche 52 auf der Grundlage von KM-Schätzungen durchgeführt. Die KM-Überlebenswahrscheinlichkeiten in Woche 52 werden für jede Behandlung berechnet, wobei die Varianzen nach der Greenwood-Formel berechnet werden. Die Differenz der Wahrscheinlichkeit beim Vergleich jeder Dosis mit Placebo wird als gewichteter Durchschnitt der Differenz der KM-Wahrscheinlichkeit innerhalb jeder Schicht berechnet. Die Gewichte sind proportional zum Kehrwert der Varianz der Differenz innerhalb der Schicht in den Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeiten und so normalisiert, dass ihre Summe 1 ergibt. Basierend auf der Unabhängigkeit zwischen den Behandlungsgruppen und über die Schichten hinweg kann die Varianz entsprechend berechnet werden. Im Allgemeinen wird für alle TTE-Endpunkte die Zeit bis zum Ereignis wie folgt berechnet: (Ereignisdatum – Datum der ersten Medikamenteneinnahme) +1. Alle Ereignisse, die nach dem Datum der ersten Medikamenteneinnahme

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bis zum Ende der Studie beobachtet werden, werden in die Analyse einbezogen, mit Ausnahme von Ereignissen, die nach einer Lungentransplantation auftreten. In diesem Fall werden die Patienten zum Zeitpunkt der Lungentransplantation zensiert. Bei Patienten, bei denen während der Studie mehr als ein Ereignis auftritt, wird die Zeit bis zum ersten Ereignis für die Analyse berücksichtigt. Die Anzahl der Ereignisse für das erste Ereignis wird nach Behandlung zusammengefasst. Im Falle eines Gleichstands, d.h. wenn mehrere Ereignisse am selben Tag auftreten, wird die zeitliche Reihenfolge akute Exazerbation, dann respiratorisch-bedingter Krankenhausaufenthalt, dann Tod angenommen. Patienten bei denen während der Studie kein Ereignis auftritt, werden am letzten Tag, an dem der Patient bekanntermaßen frei von dem Ereignis war, zensiert. Die Zeit bis zur Zensierung wird berechnet als (individueller Tag des Studienabschlusses oder letzter bekannter Tag ohne Ereignis oder Tag der Lungentransplantation – Datum der ersten Medikamenteneinnahme) +1.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter (≤65 vs. >65) • Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. afrikanisch oder afroamerikanisch) • Ethnie (nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch vs. hispanisch oder lateinamerikanisch) • FVC% (≤70% vs. >70%) • Antifibrotische Therapie (AF vs. non-AF) • Zugrundeliegende klinische ILD Diagnose (Hypersensitivitätspneumonitis vs. idiopathische unspezifische interstitielle Pneumonie vs. nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie vs. Autoimmun-ILD vs. andere ILD) • HRCT-Muster zu Baseline (UIP-artiges fibrotisches Muster vs. anderes fibrotisches Muster) • Körpergewicht (≤65 kg vs.>65 kg)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 1178 Nerandomilast 9 mg b) 393 c) 390 Nerandomilast 18 mg d) 391 e) 390 Placebo b) 392 c) 391
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 51
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 16. November 2022 – 14. April 2025 Part A: 52 Wochen Part B: variabel Nachbeobachtung: sieben Tage
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie gemäß Studienprotokoll
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

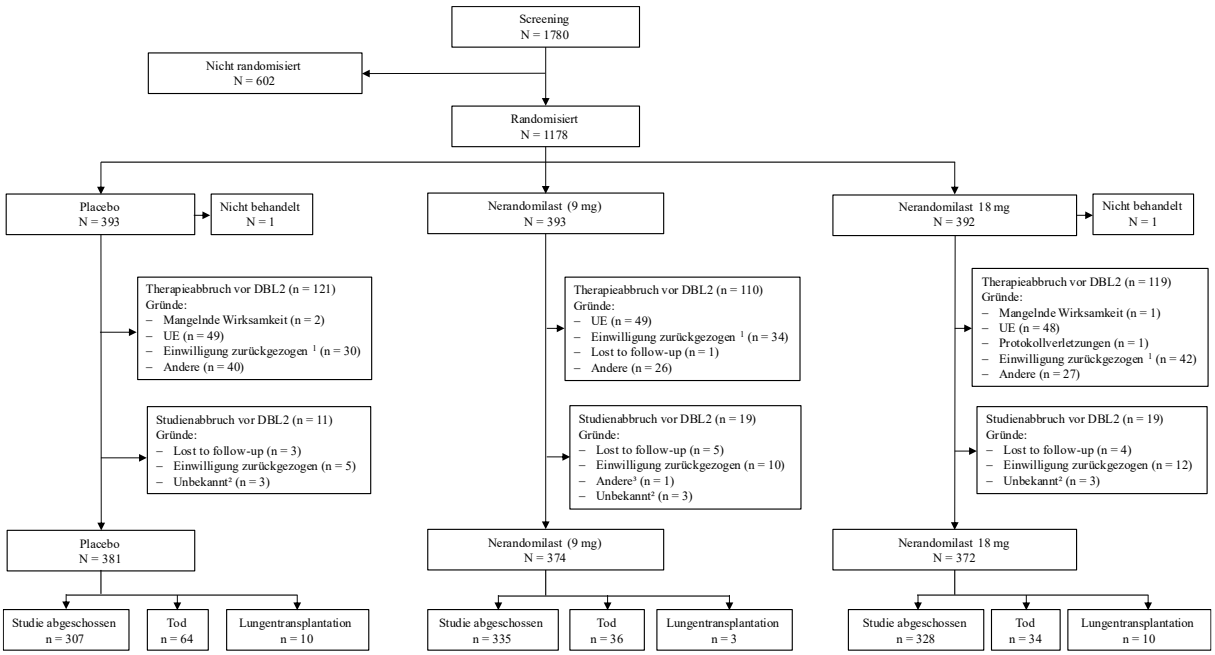


Abbildung 51: Flow-Chart der FIBRONEER®-ILD Studie

1: Einwilligung zurückgezogen bedeutet hier, dass die Einwilligung vom Patienten zur Behandlung zurückgezogen wurde.
2: Das Datum des letzten Kontakt, an dem bekannt war, dass die Patientin oder der Patient noch an leben waren, liegt vor dem 06. Februar 2025. Die Frage „Hat der Proband den geplanten Beobachtungszeitraum abgeschlossen“ wurde mit „Ja“ beantwortet, es liegen aber keine Daten vor, die diesen Abschluss bestätigen.
3: In DBL2 war die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Studie aufgrund von „Andere“ Gründe vorzeitig abgebrochen haben, geringer als im Vergleich zu DBL1, da Anstrengungen unternommen wurden, um alle Patientinnen und Patienten weiter zu beobachten. Der Studienabbruch aufgrund „Andere“ Gründe in DBL1 kann in DBL2 als „Lost to follow-up“ oder „Einwilligung zurückgezogen“ kategorisiert werden.

Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INBUILD®

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Untersuchung der Wirksamkeit sowie der Sicherheit von oral verabreichtem Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit PF-ILD[50]. Als primärer Endpunkt wird die Verringerung der Lungenfunktionsabnahme, gemessen als jährliche Abnahme der FVC, ermittelt. **Hypothesen** Bewertung der Überlegenheit von Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit PF-ILD bei beiden co-primären Populationen. Hypothesen für die Gesamtpopulation: Nullhypothese (H_0): Keine Unterschiede der jährlichen Abnahme der FVC zwischen den Gruppen Nintedanib 150 mg bid und Placebo. Alternativhypothese (H_a): Es gibt einen Unterschied bezüglich der jährlichen Abnahme der FVC zwischen einer Behandlung unter Nintedanib 150 mg bid und unter einer Behandlung mit Placebo. Hypothesen für die UIP-Population Nullhypothese (H_0): Keine Unterschiede der jährlichen Abnahme der FVC zwischen den Gruppen Nintedanib 150 mg bid und Placebo. Alternativhypothese (H_a): Es gibt einen Unterschied bezüglich der jährlichen Abnahme der FVC zwischen einer Behandlung unter Nintedanib 150 mg bid und unter einer Behandlung mit Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert **Zuteilungsverhältnis:** 1:1 **Randomisierungseinheit:** Studienteilnehmer **Verblindung**: doppelblind **Studienhorizont**: 52 Wochen + 28 Tage Nachbeobachtung (die einzelnen Patienten blieben bis zu 100 Wochen in der Studie oder bis 3 Monate nachdem der letzte Patient seine letzte Visite zu Woche 52 hatte) **Design**: parallel, zweiarmig, placebokontrolliert **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn	**Globales Amendment 1 (21. Dezember 2016):**

[50] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet[1].

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	• Flowchart und Fußnote im Abschnitt 5.5.3 hat sich geändert: Serum banking von obligatorisch auf optional geändert, um den regulatorischen und ethischen Anforderungen der teilnehmenden Ländern zu genügen • Appendix 10.1: Korrektur des FVC-Kriteriums (FVC ≥45%) • Abschnitt 5.2.7.2: Anpassung der Bewertungsinformationen für die verschiedenen L-PF-Domains aufgrund von einer Aktualisierung der Bewertungsanweisungen für den L-PF • Abschnitt 5.3.7: Aktualisieren der Rolle des Bewertungsausschusses im Rahmen der UE aufgrund einer korrigierten Information für MACE • Abschnitt 7.3.1: Die primäre Analyse wird auch an der komplementären Population (nicht-UIP-Population) durchgeführt (FDA-Anforderung) • Abschnitt 8.1: Für Japan werden Information hervorgehoben (kursiv) bezüglich der ICF-Prozeduren • Im gesamten Dokument: Änderung, um korrekten Wortlaut zu verwenden **Globales Amendment 2 (08. Juni 2018)** • Synopse: Hinzufügen des Studiennamens INBUILD® • Synopse und Abschnitt 6.1 (Visiten): Klärung des Studienendes • Flow-Chart (Part A: Fußnoten): Klärung der Durchführung der Visiten bei vorzeitigem Behandlungsabbruch • Flow-Chart (Part A: Fußnoten): Klärung, was in Bezug auf Compliance / Drug Accountability zu dokumentieren ist. • Flow-Chart (Part A: Fußnoten): Klärung von Inkonsistenzen zwischen CTP und eCRF • Flow-Chart (Part B): Klärung der Durchführung und des Zeitplans von EOT_B • Abschnitt 1.1.1 (Überblick der ILD), Abbildung 1.1: 1: Korrektur (IPAF: Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features) • Abschnitt 2.3 (Benefit Risk Assessment): Klärung von Inkonsistenzen zwischen IB und CTP (aufgrund von Änderungen bei der neuesten IB) • Abschnitt 3.1 (Studiendesign): Klärung des Endes der Studie und Übergang zu einer Open-Label-Behandlung • Abschnitt 5.3.6.1 (Definition von UE): Detailliertere Beschreibung des DILI-Umgangs • Abschnitt 5.3.7: (Erfassung und Berichterstattung von UE): Klärung der UE-Dokumentation nach Beendigung der Behandlung mit dem Ziel, dass alle Patienten danach zu den regelmäßigen Besuchen kommen. • Abschnitt 6.2.3 (Follow-Up Visite und Beendigung der Studie): Klarstellung durch Aufnahme neuer Formulierungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Abschnitt 7.3.4: (Analyse der Sicherheitsendpunkte): Festlegung einer zusätzlichen Nebenwirkungsanalyse, um die Halbwertszeit des Prüfpräparats zu berücksichtigen.
	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Schriftliche Einwilligungserklärung vor Studienbeginn 2. Alter ≥18 Jahre (Japan: Alter ≥20 Jahre) 3. Patienten mit einer ärztlichen Diagnose mit ILD, die mindestens eines der folgenden Kriterien für PF-ILD[51] innerhalb der letzten 24 Monate (seit Screening) erfüllen (trotz Behandlung mit nicht zugelassener Medikamente, die aber in der klinischen Praxis eingesetzt werden) a.) FVC-Abnahme von ≥10% des Sollwertes b.) FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome c.) FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax d.) Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax 4. Fibrosierende Lungenerkrankung durch HRCT innerhalb der letzten zwölf Monate vor Visite 1 bestätigt, definiert als retikuläre Anomalie mit Traktionsbronchiektasen mit oder ohne Wabenbildung, mit einem Krankheitsausmaß von >10%, bewertet von zentralen Reviewern 5. Für Patienten mit zugrundeliegender CTD: stabile CTD, definiert, dass innerhalb von sechs Wochen vor Visite 1 keine neue Therapie eingeleitet werden darf oder eine Therapie für CTD abgebrochen werden darf 6. DL_{CO}: ≥30% - ≤80% zu Visite 2; angepasst an Hämoglobin zu Visite 1 7. FVC ≥45% zu Visite 2 **Ausschlusskriterien:** Laborparameter (zu Visite 1): 1. AST und ALT >1,5-fach ULN 2. Bilirubin >1,5-fach ULN 3. Kreatinin-Clearance <30 ml/min 4. Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung

[51] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet[1].

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Frühere Behandlung mit Nintedanib oder Pirfenidon 6. Andere Interventionen (Forschungsstudie) innerhalb von 1 Monat oder dem Zeitraum von sechs Halbwertszeiten entsprechend vor Visite 1 7. Behandlung der ILD mit Azathioprin, Ciclosporin, MMF, Tacrolimus, orale Kortikosteroide (>20 mg/Tag), und die Kombination oraler Kortikosteroide + Azathioprin +N-Acetylcystein innerhalb von vier Wochen vor Visite 2, Cyclophosphamid innerhalb von acht Wochen vor Visite 2, Rituximab innerhalb von sechs Monaten vor Visite 2 8. IPF Diagnose basierend auf ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 9. Pulmonale arterielle Hypertension a. vorangegangener klinisch oder echokardiografischer Beleg einer Rechtsherzinsuffizienz b. Katheterisierung mit einem kardialen Index von ≤2 L/min/m² c. Therapie mit Epoprostenol/Treprostinil 10. Atemwegsobstruktion (FEV_1/FVC <0,7) zu Visite 2 11. Andere klinisch signifikante pulmonale Anomalie nach Prüfarzt- bzw. Prüfärztin-Einschätzung 12. Größere außerpulmonale physiologische Einschränkungen (z. B. Brustwandanomalie, großer Pleuraerguss) 13. Herzerkrankung a. Schwere unkontrollierte Hypertonie (≥160/100 mmHg) b. Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor Visite 1 c. Instabile Angina innerhalb von sechs Monaten vor Visite 1 14. Blutungsrisiko a. Bekannte Prädisposition für Blutungen b. Patienten die Folgendes benötigen: i. Fibrinolyse, volle Dosierung von therapeutischer Antikoagulation ii. hochdosierte antithrombozytäre Therapie c. Hämorrhagisches ZNS-Ereignis innerhalb von zwölf Monaten vor Visite 1 d. weitere Kriterien innerhalb von drei Monaten vor Visite 1: - Hämoptysis oder Hämaturie - Aktive gastrointestinale Blutung oder Ulzerationen - Größere Verletzung oder Operation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		e. Koagulationsparameter: INR >2x ULN, Verlängerung der Prothrombinzeit und PTT um >1,5x ULN zu Visite 1 15. Bekanntes Thromboseereignis innerhalb der letzten zwölf Monate vor Visite 1 16. Hypersensitivität gegenüber Studienmedikation oder deren Bestandteilen 17. Patienten mit Erdnussallergie 18. Andere Krankheiten, die das Testprozedere oder die Studienteilnahme beeinflussen oder den Patienten bei Studienteilnahme in Gefahr bringen (Ermessen des Prüfarztes bzw. der Prüfärztin) 19. Lebenserwartung aufgrund anderer Krankheiten als ILD <2,5 Jahre nach dem Ermessen des Prüfarztes bzw. der Prüfärztin 20. Geplante größere Operationen während der Studienperiode 21. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen schwanger zu werden 22. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zwei adäquaten Verhütungsmethoden für mind. 28 Tage vor Behandlungsbeginn und bis 3 Monate nach Behandlungsende verwenden 23. Alkohol- oder Drogenmissbrauch 24. Patienten, die das Studienprozedere nicht verstehen oder einhalten (inkl. Ausfüllen von Fragebögen ohne Hilfe)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 153 Studienzentren in 15 Ländern: Argentinien, Belgien, Kanada, Chile, China, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Polen, Russland, Südkorea, Spanien, Vereinigte Königreich, Vereinigten Staaten von Amerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Alle Gruppen** Visite 1: Screening Visite 2: Therapiestart und nachfolgende Einnahme des Arzneimittels über 52 Wochen (Part A). Part B war eine variable Behandlungsdauer über 52 Wochen hinaus, in der die Patienten ihre blinde, randomisierte Behandlung fortsetzten konnten: **Nintedanib (oral)** • 2-mal täglich 150 mg im Intervall von zwölf Stunden über 52 Wochen • Bei UE Reduktion der Dosis auf 2-mal täglich 100 mg im Intervall von zwölf Stunden über 52 Wochen bzw. in besonderen Fällen Unterbrechung der Therapie für maximal vier Wochen bei therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen und bis zu acht Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo (oral) • 2-mal täglich im Intervall von zwölf Stunden über 52 Wochen • Bei UE Reduktion der Dosis auf 2-mal täglich Placebo zu 100 mg im Intervall von zwölf Stunden über 52 Wochen bzw. in besonderen Fällen Unterbrechung der Therapie von maximal vier Wochen bei therapieassoziierten UE und bis zu acht Wochen **Alle Gruppen** Follow-up: 28 Tage nach Therapieende
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Untersuchung der Wirksamkeit sowie der Sicherheit von Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei PF-ILD[52]. **Primäre Endpunkte** • Jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen (in ml/Jahr) **Main-sekundäre Endpunkte** • Veränderung des K-BILD-Gesamtscores vom Ausgangwert bis Woche 52 • Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod über 52 Wochen • Zeit bis zum Tod über 52 Wochen **Weitere sekundäre Endpunkte** • Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod über 52 Wochen • Zeit bis zur Progression oder Tod über 52 Wochen • Anteil der Patienten mit einem relativen Abfall >5% vom FVC-Sollwert (%) nach 52 Wochen • Anteil der Patienten mit einem relativen Abfall >10% vom FVC-Sollwert (%) nach 52 Wochen • Veränderungen im L-PF (Dyspnoe) vom Ausgangwert bis Woche 52 • Veränderungen im L-PF (Husten) vom Ausgangwert bis Woche 52 **Weitere Endpunkte (Part A)** • Zeit bis zur Hospitalisierung oder Tod (nicht-elektiv) • Veränderung des FVC (ml) vom Ausgangwert bis Woche 52 • Veränderung des FVC (% vom Sollwert) vom Ausgangwert bis Woche 52 • Anteil der Patienten mit einem absoluten Abfall >5% vom FVC-Sollwert (%) nach 52 Wochen

[52] In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet[1].

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Patienten mit einem absoluten Abfall >10% vom FVC-Sollwert (%) nach 52 Wochen • Veränderung der DL_{CO} vom Ausgangwert bis Woche 52 • Veränderungen des L-PF (Gesamtscore, Symptom-Score, Fatigue-Score, Impact-Score) vom Ausgangwert bis Woche 52 • Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores • Veränderung des EQ-5D VAS Scores **Endpunkte über die Gesamtstudiendauer (Part A und Part B):** • Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod • Zeit bis zum Tod • Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod • Zeit bis zur Progression oder Tod • Zeit bis zur Hospitalisierung oder Tod **Sicherheit** • UE • Klinische Labortests • Vitalzeichen • Körperliche Untersuchung (inkl. Elektrokardiogramm und Echokardiografie) **Andere Endpunkte** • Pharmakogenomische Auswertung • Biomarker-Auswertung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Relevante Änderungen, die sich bei der Erstellung des TSAP ergeben haben: • Zur Untersuchung des Behandlungsunterschiedes wurde bei zeitabhängigen Endpunkten anstelle eines Wald-Testes ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet • Bei fehlenden Werten bei binären Endpunkten wurde zusätzlich zur NRI eine MI angewendet • Nach DBL1 wurde der Safety Topic respiratorische Insuffizienz und respiratorische Insuffizienz zusammen mit ILD-Progression innerhalb des Systems respiratorische Infekte definiert
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Gepowert auf primären Endpunkt: Jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen (ml/Jahr) • Erwarteter Effekt: Für Non-UIP-Population: Jährliche Differenz zwischen 120 ml/Jahr und 150 ml/Jahr zwischen Nintedanib- und Placebo-Gruppe. Für UIP-Population: 150–200 ml/Jahr • Erwartete Abweichung: Für Non-UIP-Population 60-75 ml/Jahr. Für UIP-Population: 75-100 ml/Jahr • Erwartete Standardabweichung: Für Non-UIP-Population 300 ml/Jahr. Für UIP-Population 400 ml/Jahr

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erwarteter Anteil nicht auswertbarer Studienteilnehmer: gering • Zuteilungsverhältnis von 1:1 • Um einen Fehler 1. Art von 5% zu kontrollieren, wird die Hochberg-Prozedur verwendet (aufgrund von den zwei co-primären Populationen) Eine Fallzahl von 200 pro Behandlungsarm für UIP-Population bzw. 300 pro Behandlungsarm für die Gesamtpopulation entdeckt einen Unterschied von 100 ml mit einer Power von 90% (UIP-Population) bzw. entdeckt einen Unterschied von 92 ml/Jahr in der Gesamtpopulation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalyse** • keine **Kriterien für dauerhaften Abbruch der Studienmedikation** • Patient hat Anzeichen einer Leberschädigung • Patient mit intolerablen UE, trotz Dosisanpassung und Behandlung (nach Ermessen des Prüfarztes bzw. der Prüfärztin) • Einnahme von bestimmten Begleitmedikamenten • Schwangerschaft **Kriterien für dauerhaften, sehr empfehlenswerten Abbruch der Studienmedikation** • Größere Operation (abdominal und intestinal) • Patienten mit Antikoagulation (voll-dosiert) • Größere thromboembolische Ereignisse (Schlaganfall, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) • Erhöhtes Blutungsrisiko (hämorrhagisches ZNS-Ereignis, Hämoptysis oder Hämaturie, aktive gastrointestinale Blutung oder Ulzerationen) **Kriterien für Studienausschluss** • Widerruf der Einwilligung **Kriterien für Studienabbruch durch Sponsor** • Nichteinhaltung der Aufnahmekriterien • Auftreten von neuen Wirkungs- oder Sicherheitsinformationen • Verstoß GCP, CTP oder Vertragsbruch seitens Prüfzentrum oder Prüfer
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz erfolgte computergeneriert über ein validiertes System
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Blockrandomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels IRT, das von einer CRO zur Verfügung gestellt wurde. Stratifiziert wurde nach: - HRCT-Muster (bestimmt von einem zentralen Reviewer)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	• Zuteilung eines nummerierten Behandlungskits erfolgte mittels IRT gemäß Randomisierungsliste des Sponsors. • Zugewiesene Arzneimittelnummer wurde dokumentiert. • Zuteilung der Arzneimittel durch ausgewiesenes Personal. • Das Studienpersonal erhielt keine Information über die Zuteilung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	• Erstellung der Randomisierungsliste durch den Sponsor. Die Randomisierungsliste wurde von einem Studien-unabhängigen Statistiker überprüft. • Aufnahme der Probanden in die Studie durch Prüfarzt bzw. Prüfärztin und weiteres Studienpersonal
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Verblindung wurde gewährleistet durch: • Zuteilung der Behandlung durch IRT • Identifikation der Studienmedikation über Identifikations-Codes • Identisches Aussehen der Verpackung und Beschriftung sowie der Kapseln von Verum und Placebo
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	• Identische Verpackung und Beschriftung der Studienmedikation • Verschiedene Farben der 150 mg- und 100 mg-Kapseln, jedoch für Nintedanib und Placebo identisch • Identische Einnahmezeitpunkte von Verum und Placebo
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien** • Jährliche Abnahme der FVC in ml über 52 Wochen mittels Random Slope und Intercept-Regression-Modell. Die Schätzung erfolgte anhand der REML-Methode. Das Modell schließt die festen kategorialen Effekte Behandlung, HRCT-Muster, die stetigen Effekte, den Ausgangswert der FVC (ml) und Zeit sowie die Interaktionen Behandlung*Zeit und Baseline*Zeit ein. Die zufälligen Effekte sind für jeden Patienten Zeit und der Intercept. **Für alle weiteren sekundäre Zielkriterien** • Alle weiteren kontinuierlichen Endpunkte mittels gemischten Modells für wiederholte Messungen (REML-Methode)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ereigniszeitanalysen werden mittels proportionalem Cox-Hazardmodell und Kaplan-Meier-Plot modelliert, p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank Test • Dichotome Variablen: logistisches Modell, p-Wert mittels Likelihood-Ratio-Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<65, ≥65 Jahre) • Ethnie (weiß, asiatisch, schwarz oder Afro-amerikanisch) • Baseline FVC (% des Sollwertes) (≤70%; >70%) • Zugrundeliegende ILD-Diagnose (allergische Alveolitis; nicht spezifische interstitielle Pneumonie; nicht klassifizierbare interstitielle Pneumonie; autoimmun ILD; andere ILD) • Körpergewicht (≤65kg, >65kg) • DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung zu Studienbeginn (ja, nein) • DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung zu Studienbeginn (ja, nein) • Methotrexat-Therapie zu Studienbeginn (ja, nein)
Resultat		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 52
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n=663 Nintedanib 150 mg bid: n=332 Placebo: n=331 b) n=663 Nintedanib 150 mg bid: n=332 Placebo: n=331 c) n=663 Nintedanib 150 mg bid: n=332 Placebo: n=331
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation (52 Wochen)** <u>Nintedanib: n=80 (24,4%)</u> • n=65 (24,1%) UE • n=1 (0,3%) Protokollverletzer • n=0 Lost to follow-up • n=11 (3,3%) Einwilligung zurückgezogen • n=3 (0,9%) andere <u>Placebo: n=49 (14,8%)</u> • n=34 (10,3%) UE • n=2 (0,6%) Protokollverletzer • n=1 (0,3) Lost to follow-up • n=9 (2,7%) Einwilligung zurückgezogen • n=3 (0,9%) andere

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 23.02.2017 bis 12.08.2019 Follow-up: 28 Tage
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie gemäß Studienprotokoll
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

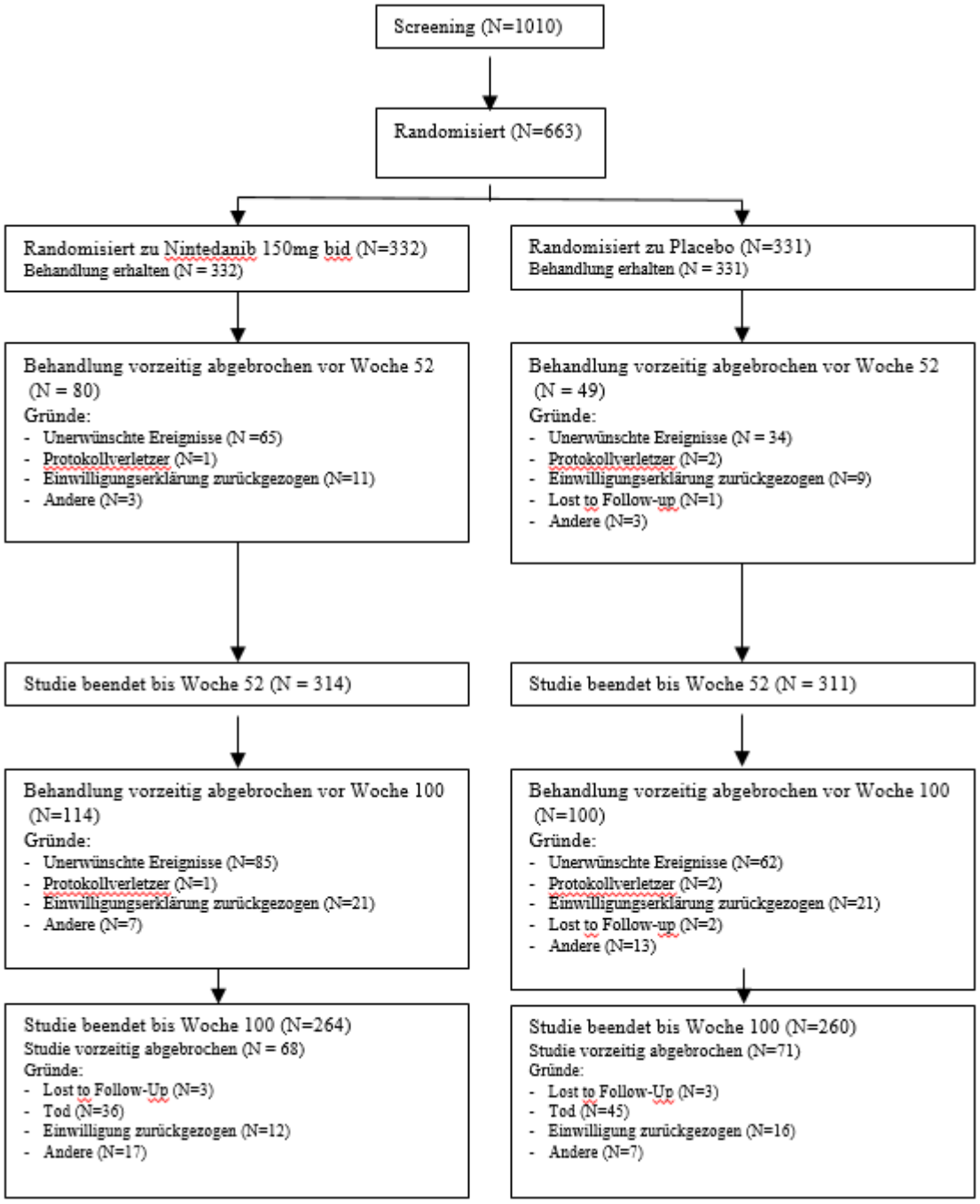


Abbildung 52: Flow-Chart der INBUILD® Studie

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1199.434

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Das Ziel der Studie ist es, zusätzliche Daten zur Wirksamkeit von 150 mg Nintedanib über einen Zeitraum von 52 Wochen bei chinesischen Patienten mit chronisch fibrosierenden ILDs mit progressivem Phänotyp zu generieren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** randomisiert **Zuteilungsverhältnis:** 2:1 **Randomisierungseinheit:** Studienteilnehmer **Verblindung:** doppel-verblindet **Studienhorizont:** 52 Wochen +7 Tge Follow-up **Design:** prospektiv, parallel, **Studienorganisation:** multizentrisch, **Phase:** III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	**Globales Amendment 1 (22. Februar 2021)** Das Amendment betraf Änderungen der Studienziele, der Risikominderungsstrategie und der Anforderungen an die Empfängnisverhütung. Die Änderungen wurden vorgenommen, um überflüssige Informationen zu löschen, Tippfehler zu korrigieren und frühzeitig Behandlungsrichtlinien für erhöhte Leberenzymwerte hinzuzufügen. • Die Richtlinie zur Behandlung von Leberenzymen wurde zur Risikominderungsstrategie hinzugefügt. **Globales Amendment 2 (28. Juni 2021)** Das Amendment betraf Änderungen am Studiendesign, am Flussdiagramm und mehrere andere Abschnitte. Die Änderungen wurden vorgenommen, um die Formulierungen einheitlicher zu gestalten, den Text präziser zu formulieren, Tippfehler zu korrigieren und das Protokoll an die aktuelle Situation im Zusammenhang mit COVID-19 anzupassen. • Hinweise zu COVID-19 Impfung wurde zu den mit der Studie verbundenen Risiken hinzugefügt. • Die IRT-Informationen wurden an den aktuellen Stand angepasst • Informationen zum Patiententagebuch wurden zu Flow-Chart hinzugefügt. • Gastrointestinale Perforationen wurde zur Aktualisierung der AESI hinzugefügt. **Global Amendment 3 (31. Mai 2022)**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Das Amendment betraf Änderungen der Bildgebungskriterien, der FVC, der Sicherheitslaborparameter, des Visitenplans, der veröffentlichen Referenzen und der Kreatinin-Clearance. Die Änderungen wurden vorgenommen, um klare HRCT-Bildgebungsanforderungen für den Prüfer und die Prüferin festzulegen, den Text präziser zu formulieren, relevante Informationen zu verfeinern und zu ergänzen, das Protokoll auf Grundlage der aktuellen Situation von COVID-19 zu aktualisieren, eine veröffentlichte Referenz hinzuzufügen und einen Fehler in den Ausschlusskriterien zu korrigieren. • Im Abschnitt zu den Bildgebungskriterien wurden den Prüfern Anforderungen an die HRCT-Bildgebung als Referenz zur Verfügung gestellt. • Es wurde eine Klarstellung zur Spirometrie für die FVC hinzugefügt. • Es wurden Informationen zur Ergänzung der Sicherheitslaboranalyse hinzugefügt. • Es wurde eine Erklärung zu den Visiten aufgrund der Auswirkungen von COVID-19 gegeben. **Global Amendment 4 (28. Juni 2023)** Die Änderungen wurden vorgenommen, um den Leiter der klinischen Studien richtig zu stellen, den Abschluss der Studienteilnahme zu präspezifizieren, klare Anweisungen zur Medikamentenzuteilung und -verabreichung zu geben, die Sicherheitslaborparameter zu aktualisieren und die Behandlungs- und Nachbeobachtungszeiträume zu verfeinern. • Der Text bezüglich des Abschlusses der Studienteilname wurde präzisiert. • Die Anweisungen zur Medikamentenzuteilung und -verabreichung wurden verfeinert. • Die Sicherheitslaborparameter wurden aus Gründen der Klarheit und Konsistenz aktualisiert. • Der Text bezüglich des Behandlungszeitraums wurde präzisiert. Die Details zum Nachbeobachtungszeitraum und zum Abschluss der Studie wurden verfeinert. • Die Nachbeobachtungszeit und die Details zum Abschluss der Studie wurden verfeinert.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Hauptdiagnose für die Aufnahme in die Studie:** Patientinnen und Patienten ≥18 Jahre mit chronisch fibrosierenden ILDs mit progressivem Phänotyp, definiert als Patientinnen und Patienten, die Merkmale einer diffusen fibrosierenden Lungenerkrankung mit einem Ausmaß von >10% im HRCT aufweisen und deren Lungenfunktion und Atemwegsbeschwerden oder Thorax Bild sich trotz

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung mit nicht zugelassenen Medikamenten, die in der klinischen Praxis zur Behandlung von ILD eingesetzt werden, verschlechtert haben, sind zur Teilnahme berechtigt. **Einschlusskriterien:** 1. Vor Studienbeginn (und vor Beginn jeglicher Studienmaßnahme, einschließlich der Übermittlung der HRCT an den Prüfer oder die Prüferin) Unterzeichnung der schriftlichen Einverständniserklärung gemäß ICH-GCP und lokalen Gesetzen. 2. Männliche oder weibliche Patienten ≥18 Jahre zu Visite 1. 3. Patientinnen und Patienten mit ärztlicher diagnostizierter ILD innerhalb von 24 Monaten nach Screening (Visite 1) mindestens eins der folgenden Kriterien für einen progressiven Phänotyp erfüllen: a. klinisch signifikanter Rückgang der FVC (% des Sollwertes) basierend auf einem relativen Rückgang von ≥10% b. geringfügiger Rückgang der FVC (% des Sollwertes) basierend auf einem relativen Rückgang von ≥5% bis <10% in Verbindung mit einer Verschlechterung der Atemwegsbeschwerden c. geringfügiger Rückgang der FVC (% des Sollwertes) basierend auf einem relativen Rückgang von ≥5% bis <10% in Verbindung mit zunehmenden Ausmaß fibrotischer Veränderungen in der Thoraxbildgebung d. Verschlechterung der Atemwegsbeschwerden sowie zunehmendes Ausmaß fibrotischer Veränderungen in der Thorxbildgebung 4. Fibrosierende Lungenerkrankung mit HRCT, defniert als retikuläre Anomalie mit Traktionsbronchiektasie mit oder ohne Wabenbildung, mit einem Krankheitsausmaß von >10%, durchgeführt innerhalb von zwölf Monaten nach Visite 1, bestätigt durch einen zentralen Auswerter 5. Patientinnen und Patienten mit zugrunde liegender CTD: stabile CTD, definiert als keine Einleitung einer neuen Therapie oder kein Absetzen einer Therapie für CTD von sechs Wochen vor Visite 1 6. FVC ≥45% (% des Sollwertes) zu Visite 2 **Ausschlusskriterien:** 1. AST und/oder ALT >1,5 x ULN zu Visite 1 2. Bilirubin >1,5 x ULN zu Visite 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Kreatinin-Clearance <30 ml/min, berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel bei Visite 1 4. Patientinnen und Patienten mit zugrunde liegender Lebererkrankung (Leberfunktionsstörung nach Child-Pugh A, B oder C) 5. Vorbehandlung mit Nintedanib oder Pirfenidon 6. Andere Prüftherapien, die innerhalb eines Monats oder sechs Halbwertszeiten (je nachdem welcher Zeitraum länger war) vor dem Screening (Visite 1) erhalten wurden. 7. Verwendung eines der folgenden Medikamente zur Behandlung von ILD: Azathioprin, Cyclosporin, MMF, Tacrolimus, orale Kortikosteriode >20 mg/Tag und eine Kombination von OCS+AZA+NAC innerhalb von vier Wochen nach Visite 2, Cyclophosphamid innerhalb von acht Wochen nach Visite 2, Rituximab innerhalb von sechs Monaten nach Visite 2. Äquivalente Dosen von Kortikosteroiden. 8. Diagnose von IPF basierend auf den ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 Richtlinien 9. Diagnose einer systemischen Sklerose basierend auf der 2013 ACR/EULAR Klassifikation 10. Signifikante pulmonale arterielle Hypertonie definiert durch eines der folgenden Kriterien: a. Frühere klinsiche oder echokardiographische Hinweise auf eine signifikante Rechtsherzinsuffizenz b. Anamnese einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einem Herzindex ≤2 L/min/m² c. PAH, die eine parenterale Therapie mit Epoprostenol/Treprostinil erfordert 11. Primäre obstuktive Atemwegspathologie (FEV_1/FVC vor Bronchodilatator <0,7 bei Visite 1) 12. Nach Ansicht des Prüfarztes oder der Prüfärztin andere klinisch signifikante Lungenanomalien 13. Erhebliche extrapulmonale physiologische Einschränkung (z. B. Brustwandanomalie, großer Pleuraerguss) 14. Eine der folgenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen a. Schwere Hypertonie, unter der Behandlung unkontrolliert (≥160/100 mmHg), innerhalb von sechs Monanten nach Visite 1 b. Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten nach Visite 1 c. Unstabile Herzangina innerhalb von sechs Monaten nach Visite 1 15. Blutungsrisiko:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a. Bekannte genetische Veranlagung zu Blutungen b. Patientinnen und Patienten die benötigen: ▪ Fibrinolyse, therapeutsiche Antikoagulaton in voller Dosierung (z. B. Vitamin-K-Antagonisten, direkte Thrombinhemmer, Heparin, Hirudin) ▪ Hochdosierte Thrombozytenaggregationshemmung c. Vorgeschichte einer hämorrhagischen Erkrankung des ZNS innerhalb von zwölf Monaten vor Visite 1 d. Eines der folgenden Ereignisse innerhalb von drei Monaten nach Visite 1 ▪ Hämoptyse oder Hämaturie ▪ Aktive gastrointestinale (GI)Blutungen oder GI-Geschwüre ▪ Schwere Verletzung oder Operation e. Gerinnungsparameter: International Normalized Ratio >2, Verlängerung der Prothrombinzeit und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit um >1,5 x ULN bei Visite 1 16. Thrombotisches Ereignis (einschließlich Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacke) innerhalb von sechs Monaten nach Visite 1 17. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Prüfpräparat oder seinen Bestandteilen (d.h. Sojalecithin) 18. Patientinnen und Patienten mit einer Erdnussallergie 19. Andere Erkrankungen, die die Testverfahren beeinträchtigen könnten oder nach Einschätzung des Prüfers oder der Prüferin die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder das Patientenrisiko bei der Teilnahme an dieser Studie erhöhen könnten 20. Lebenserwartung bei anderen Erkrankungen als ILD <2,5 Jahre (Einschätzug des Prüfers/der Prüferin) 21. Größere geplante chirurgische Eingriffe 22. Frauen die schwanger sind, stillen oder während der Studie schwanger werden möchten 23. Frauen im gebärfähigem Alter, die nicht bereit oder in der Lage sind, hochwirksame Verhütungsmethoden gemäß ICH M3 (R2) anzuwenden, die bei konsequenter und korrekter Anwendung eine niedrige Versagensrate von weniger als 1%/Jahr aufweisen, sowie eine Barrieremethode für 28 Tage vor und drei Monate nach der Verabreichung von Nintedanib. Eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Liste der Verhütungsmethoden, die diese Kriterien erfüllen, ist in den Patienteninformationen enthalten. 24. Nach Ansicht des Prüfers oder der Prüferin aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch. 25. Patientinnen oder Patienten, die nicht in der Lage sind das Studienverfahren zu verstehen oder zu befolgen, einschließlich des Ausfüllens von Fragebögen zur Selbstauskunft. 26. Der Patient oder die Patientin hat eine bestätigte Infektion mit SARS-CoV-2 innerhalb der letzten vier Wochen vor Visite 1 und/oder während der Screening-Phase.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 16 Studienzentren in China
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	**Alle Gruppen** Visite 1: Screening Visite 2: Therapiestart, Einnahme der Studienmediakation für 52 Wochen Follow-up: sieben Tage (±drei Tage) nach Behandlungsende **Nintedanib 100 mg** Einnahme (oral): zwei Tabletten (100 mg), zweimal täglich im Intervall von zwölf Stunden **Nintedanib 150 mg** Einnahme (oral): zwei Tabletten (150 mg), zweimal täglich im Intervall von zwölf Stunden Die Dosierung kann aufgrund von Nebenwirkungen nach Beurteilung durch den Prüfer oder die Prüferin auf 100 mg zweimal täglich reduziert werden. **Placebo** Einnahme (oral): zweimal täglich im Intervall von zwölf Stunden
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Zusätzliche Wirkung von 150 mg Nintedanib zweimal täglich bei chinesischen Patientinnen mit chronisch fibrosierenden ILDs mit progressivem Phänotyp im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 52 Wochen. **Primärer Endpunkt** • Jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen (in ml/Jahr) **Weitere Endpunkte** • Sicherheit • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer relativen Abnahme der FVC (% des Sollwertes) von >10% vom Ausgangswert bis zu Woche 52

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer relativen Abnahme der FVC (% des Sollwertes) von >5% vom Ausgangswert bis zu Woche 52 • Veränderung der FVC (ml) vom Ausgangswert bis zu Woche 52 • Veränderung der FVC % (% des Sollwertes) vom Ausgangswert bis zu Woche 52 • Veränderung im L-PF (Gesamtscore) vom Ausgangswert bis zu Woche 52 • Veränderung im L-PF (Symptom-Gesamtscore) vom Ausgangswert bis zu Woche 52 • Veränderung im L-PF (Dyspnoe-Score) vom Ausgangswert bis zu Woche 52 • Veränderung im L-PF (Husten-Score) vom Ausgangswert bis zu Woche 52 • Veränderung im L-PF (Fatigue-Score) vom Ausgangswert bis zu Woche 52 • Veränderung im L-PF (Impact-Score) vom Ausgangswert bis zu Woche 52 • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer akuten ILD Exazerbation während der Studie • Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten während der Studie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Stichprobengröße erfolgt für mehrere Szenarien, um die Wahrscheinlichkeit zu bewerten, dass die Punktschätzung der Behandlungseffekts aus der Studie gleich oder größer als ein kritischer Wert ist. • Angenommen die Größe des Behandlungseffekt (107 ml/Jahr) entspricht der in der Studie 1199-0247 beobachteten Größe. • Unterschiedliche kritische Werte basierend auf dem prozentualen Behandlungserfolg aus der Studie 1199-0247 • Unterschiedliche Stichprobengröße mit einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 Bei einem Behandlungseffekts von ca. 107 ml/Jahr, wie in Studie 1199-0247 beobachtet, hat eine Stichprobengröße von 90 (60 vs. 30) eine Wahrscheinlichkeit von 81,7%, dass die Punktschätzung des Behandlungseffekts in dieser Studie größer oder gleich 53,5 ml/Jahr (107*50%) ist; und eine Wahrscheinlichkeit von 86,0%, dass die Punktschätzung des Behandlungseffekts ≥42,8 ml/Jahr (107*40%) ist; und eine Wahrscheinlichkeit von 89,6%,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dass die Punktschätzung des Behandlungseffekts ≥32,1 ml/Jahr (107*30%) ist.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Interimsanalysen geplant. **Gründe für einen permanenten Abbruch der Studienbehandlung:** • Die Patientin oder der Patient möchten die Studienbehandlung abbrechen, ohne seine Entscheidung begründen zu müssen. • Die Patientin oder der Patient kann aus medizinischen Gründen nicht mehr an der Studienbehandlung teilnehmen. • Die Patientin oder der Patient zeigt Anzeichen einer Leberschädigung • Bei Patientinnen und Patienten, die eine Dosis von 100 mg bid erhalten, ist keine weitere Dosisreduktion möglich. Bei anhaltenden Nebenwirkungen bei dieser Dosis oder schweren Nebenwirkungen bei einer Dosis von 150 mg bid sollte ein dauerhafter Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. **Gründe für einen temporären Abbruch der Studienbehandlung oder einem permanenten Studienabbruch:** • Große Operationen, einschließlich aller Bauch- oder Darmoperationen. • Schwere thromboembolische Ereignisse z. B. Schlaganfall, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt. • Erhöhtes Blutungsrisiko z. B. hämorrhagische Ereignisse im ZNS, Hämoptyse oder Hämaturie, aktive gastrointestinale Blutungen oder GI-Ulzera. • Patientinnen und Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach Bewertung aller Ein- und Ausschlusskriterien werden die Patientinnen und Patienten gemäß Randomisierungsplan im Verhältnis von 2:1 bei Visite 2 über die Interactive Response Technology (IRT) in beide Behandlungsarme randomisiert.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach HRCT-Muster (UIP-ähnlich oder nicht UIP)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter;	Die Randomisierung wird mittels eines IRT-System durchgeführt. Basierend auf der bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlung wird das IRT-System verwendet, um bei jedem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Besuch die entsprechenden Medikamentensets auszuhändigen. Eine Notfall-Entblindung steht dem Prüfer über das IRT zur Verfügung. Sie darf nur in Notfällen angewendet werden, wenn der Prüfer die Identität des Prüfpräparats kennen muss, um eine angemessene medizinische Behandlung zu gewährleisten oder anderweitig die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten werden mittels eines IRT-Systems randomisiert. Die Randomisierungsliste wird mittels eines validierten Systems erstellt, das einen Pseudozufallszahlengenerator verwendet, so dass die resultierende Behandlung sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar ist.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Die Randomisierung erfolgt per Telefon oder Internet unter Verwendung eines IRT.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Farbe, Größe und Form der 150 mg und 100 mg Nintedanib Tabletten und der entsprechenden Placebo-Tabletten sind nicht zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** Die Primäranalyse verwendet einen auf der eingeschränkten maximalen Wahrscheinlichkeit (REML) basierenden Ansatz mit einem Modell mit zufälliger Steigung und zufälligem Schnittpunkt. Die Analyse umfasst die festen, kategorialen Effekte der Behandlung, das HRCT-Muster zu Studienbeginn, die festen kontinuierlichen Effekte der Zeit und der FVC zu Studienbeginn sowie die Wechselwirkung zwischen Behandlung und Zeit und zwischen Studienbeginn und Zeit. Zufällige Effekte werden für das Ansprechen der Patientinnen und Patienten sowohl für die Zeit als auch für den Schnittpunkt berücksichtigt. Das im eCRF erfasste HRCT-Muster zu Studienbeginn wird in der Analyse verwendet. Innerhalb der Patientinnen und Patienten werden Fehler angenommen, die einem Regressionsmodell mit Zufallskoeffizienten mit Zufallseffekt für Schnittpunkt und Steigung folgen. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur wird verwendet, um diese zufällige Steigung und diesen zufälligen Schnittpunkt zu modellieren. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kenward-Roger-Näherung wird verwendet, um die Freiheitsgrade des Nenners zu schätzen und die Standardfehler anzupassen. Im Fall von non-convergence werden Methoden zur Überwindung des Problems im TSAP beschrieben. Die Punktschätzung der Behandlungsdifferenz zwischen der Nintedanib und Placebo Gruppe sowie ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall werden angegeben. Es werden keine statistischen Tests durchgeführt. Der primäre Behandlungsvergleich der Steigungen wird anhand des Behandlungs-Zeit-Interaktionskoeffizienten bewertet.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Keine geplante Subgruppenanalyse.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 53
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 81 Nintedanib: b) 54 c) 54 Placebo: b) 27 c) 27
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart Abbildung 53
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 25. Dezember 2021 – 07. Mai 2024 Nachbeobachtung: sieben Tage
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie gemäß Studienprotokoll
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

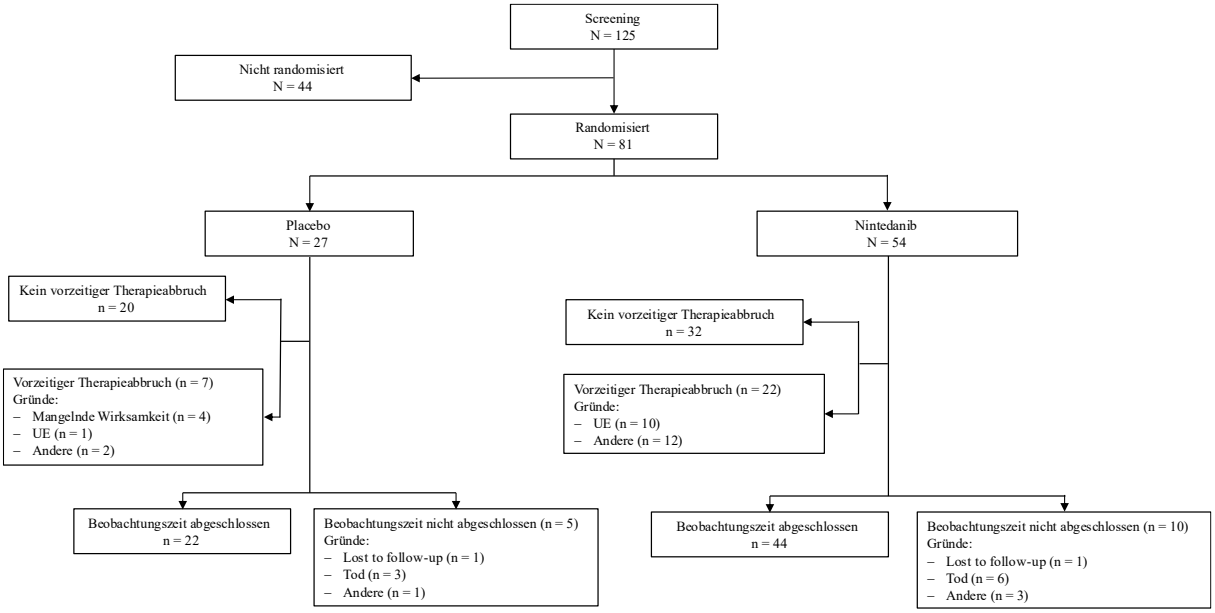


Abbildung 53: Flow-Chart der 1199.434 Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIBRONEER®-ILD

Studie: FIBRONEER®-ILD

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trial Protocol	CTP
Trial Statistical Analysis Plan	TSAP
Clinical Trial Report	CTR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte Verblindet mittels eines IRT-Systems

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte Verblindet mittels eines IRT-Systems

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Phase-III-Studie. Randomisierung und Verblindung wurden adäquat durchgeführt. Weder eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnte, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Studieneben wird somit als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin. Zusätzlich ist die Einschätzung eines Todesfalls objektiv.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: FVC

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet durch geschultes Personal. Zusätzlich ist die Einschätzung der FVC objektiv.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „FVC“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das

Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Akute Exazerbationen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „akute Exazerbationen“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamthospitalisierung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamthospitalisierung“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Sauerstoffbedarf

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Sauerstoffbedarf erfolgte verblindet in Form des L-PF Fragebogens durch den Patienten selbst und zusätzlich durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „Sauerstoffbedarf“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: L-PF

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet und wurde durch die Patientinnen und Patienten selbstständig im L-PF Fragebogen dokumentiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „L-PF“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: PGI-S

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet und wurde durch die Patientinnen und Patienten eingeständig im PGI-S Fragebogen dokumentiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „PGI-S“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: EQ-5D VAS-Score

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet und wurde durch die Patientinnen und Patienten eigenständig auf der visuellen Analogskala des EQ-5D dokumentiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „EQ-5D VAS-Score“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: L-PF-Impact-Score

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet und wurde durch die Patientinnen und Patienten selbstständig im L-PF Fragebogen dokumentiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „L-PF“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamtraten UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtraten UE“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer tatsächlichen Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: UE nach SOC und PT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „UE nach SOC und PT“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer tatsächlichen Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: HADS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet und wurde durch die Patientinnen und Patienten eingeständig im HADS Fragebogen dokumentiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „HADS“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: C-SSRS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin und im C-SSRS Fragebogen dokumentiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „C-SSRS“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INBUILD®

Studie: INBUILD®

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trail Report Revision 1199.247	INBUILD® Studienbericht
Boehringer Ingelheim. Clinical Trail Protocol 1199.247	INBUILD® CTP
Boehringer Ingelheim. Trail Statistical Analysis Plan 1199.247	INBUILD® TSAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte Verblindet mittels eines IRT-Systems

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte Verblindet mittels eines IRT-Systems

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, multinationale Studie. Randomisierung und Verblindung wurden adäquat durchgeführt und über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist somit als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte verblindet. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich. Die Todesursache (z. B. respiratorische Ursache) wurde durch ein IAC anhand aller verfügbaren Informationen adjudiziert. Die Beurteilung der Todesursache beruht daher auf einer objektiven Einschätzung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die betrachteten Operationalisierungen Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache (bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende) und Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod (bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende) gilt:
Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen

Endpunkt: Akute Exazerbationen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte verblindet. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich. Das Vorliegen einer akuten Exazerbation wurde durch den Prüfarzt festgestellt. Dadurch kann von einer objektiven Einschätzung des Ereignisses Exazerbation ausgegangen werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die betrachtete Operationalisierung Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod (bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende) gilt:
Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Anteil der Studienteilnehmer, die den EQ-5D-5L VAS zu Woche 52 ausreichend ausfüllten liegt ebenfalls jeweils bei über 85% der randomisierten Studienteilnehmer. Der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen beträgt maximal 4,5%. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die betrachteten Operationalisierung Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores (über Woche 52) gilt:
Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen

Endpunkt: Gesamtraten UE und UE nach SOC und PT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die betrachteten Operationalisierungen Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten und die unter den präspezifizierten UE-Auswertungen betrachteten Endpunkte (jeweils zu Woche 52 bzw. zum Studienende) gilt:
Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen

Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1199.434

Studie: 1199.434

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trial Report	CTR
Trial Statistical Analysis Plan Version 1.0	TSAP
Clinical Trial Protocol Version 5.0	CTP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte Verblindet mittels eines IRT-Systems

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte Verblindet mittels eines IRT-Systems

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie. Die Randomierungssequenz erfolgte mittels eines IRTS und sowohl Patientinnen und Patienten als

auch die behandlenden Personen blieben die gesamte Studiendauer über verblindet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden und es gab auch sonst keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin. Zusätzlich ist die Einschätzung eines Todesfalls objektiv.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Akute Exazerbationen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „akute Exazerbationen“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamtraten UE und UE nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtraten UE“ und „UE nach SOC und PT“ erfolgt verblindet und die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer tatsächlichen Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: