Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nerandomilast (Jascayd®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Idiopathische Lungenfibrose

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 34
4.2.1 Fragestellung 34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 38
4.2.3 Informationsbeschaffung 42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 42
4.2.3.2 Bibliografische Recherche 42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss 45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 47
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 50
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 50
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierungen und Validität der betrachteten Endpunkte 52
4.2.5.2.2.1 Matrix der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte 52
4.2.5.2.2.2 Mortalität 55
4.2.5.2.2.3 Morbidität 56
4.2.5.2.2.4 Lebensqualität und Gesundheitszustand 70
4.2.5.2.2.5 Nebenwirkungen 72
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 77
4.2.5.2.3.2.1 Nerandomilast Studie 77
4.2.5.2.3.2.2 Nintedanib Studien 78
4.2.5.2.3.3 Analyse der Endpunkte im Dossier 78
4.2.5.2.3.3.1 Nerandomilast Studie 78
4.2.5.2.3.3.2 Nintedanib Studien 81
4.2.5.3 Metaanalysen 82
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 84
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 84
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 87
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 91

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 92
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 94
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 96
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 97
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 99
4.3.1.2.1.1 Studiendesign der Studie FIBRONEER®-IPF ... 103
4.3.1.2.1.2 Patientencharakteristika der Studie FIBRONEER®-IPF ... 105
4.3.1.2.1.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF ... 108
4.3.1.2.1.4 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie FIBRONEER®-IPF ... 109
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 110
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 111
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT ... 113
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität ... 118
4.3.1.3.2 Morbidität – RCT ... 123
4.3.1.3.2.1 Forcierte Vitalkapazität (FVC) ... 123
4.3.1.3.2.2 Akute Exazerbationen ... 127
4.3.1.3.2.3 Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen ... 134
4.3.1.3.2.4 Gesamthospitalisierung ... 139
4.3.1.3.2.5 Sauerstoffbedarf ... 143
4.3.1.3.2.6 L-PF ... 149
4.3.1.3.2.7 PGI-S ... 164
4.3.1.3.3 Lebensqualität und Gesundheitszustand – RCT ... 174
4.3.1.3.3.1 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score) ... 174
4.3.1.3.3.2 Erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score) ... 179
4.3.1.3.4 Nebenwirkungen – RCT ... 185
4.3.1.3.4.1 Gesamtraten UE ... 185
4.3.1.3.4.2 UE nach SOC und PT ... 190
4.3.1.3.5 Weitere Sicherheitsendpunkte – RCT ... 194
4.3.1.3.5.1 HADS ... 194
4.3.1.3.5.2 C-SSRS ... 201
4.3.1.3.6 Subgruppenanalysen – RCT ... 206
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 222
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 222
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 222
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 223

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 228
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 232
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 234
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche ... 236
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien – RCT für indirekte Vergleiche ... 238
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 238
4.3.2.1.2.1.1 Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nerandomilast 251
4.3.2.1.2.1.2 Studien mit Nintedanib ... 252
4.3.2.1.2.1.3 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 ... 262
4.3.2.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 264
4.3.2.1.3.1.1 Gesamtmortalität ... 264
4.3.2.1.3.2 Morbidität - indirekte Vergleiche aus RCT ... 270
4.3.2.1.3.2.1 Akute Exazerbationen ... 270
4.3.2.1.3.3 Lebensqualität und Gesundheitszustand - indirekte Vergleiche aus RCT ... 277
4.3.2.1.3.3.1 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score) ... 277
4.3.2.1.3.4 Nebenwirkungen - indirekte Vergleiche aus RCT ... 283
4.3.2.1.3.4.1 Gesamtraten UE ... 283
4.3.2.1.3.4.2 UE nach SOC und PT ... 291
4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 298
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 299
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 299
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 299
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 300
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 301
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 302
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 303
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 303
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 304
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 304
4.3.2.3.3.1 Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 304
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 305
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 306
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 306
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 311
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 324
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 325
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 325

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 326
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 326
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 326
4.6 Referenzliste ... 328
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 338
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 342
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) ... 345
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) ... 347
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 401
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 460

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Nerandomilast – FIBRONEER®-IPF 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) 38
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Nerandomilast (adjustierter indirekter Vergleich)..... 40
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für Nintedanib (adjustierter indirekter Vergleich) 41
Tabelle 4-6: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigten demografischen und krankheitsspezifischen Faktoren..... 51
Tabelle 4-7: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte..... 52
Tabelle 4-8: Auflistung der Subgruppenmerkmale 86
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 94
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 96
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 98
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 102
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – FIBRONEER®-IPF..... 105
Tabelle 4-17: Disposition der eingeschlossenen Studienpopulationen – FIBRONEER®-IPF 107
Tabelle 4-18: Behandlungs- und Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – FIBRONEER®-IPF 107
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 110
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtmortalität ... 118
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in FIBRONEER®-IPF ... 119
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus FIBRONEER®-IPF ... 120
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtmortalität (Sensitivitätsanalyse) aus FIBRONEER®-IPF ... 122
Tabelle 4-25: Operationalisierung von FVC ... 123
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FVC in FIBRONEER®-IPF ... 124
Tabelle 4-27: Ergebnisse für FVC-Veränderung aus FIBRONEER®-IPF ... 125
Tabelle 4-28: Operationalisierung von akuten Exazerbationen ... 127
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für akute Exazerbationen in FIBRONEER®-IPF ... 128
Tabelle 4-30: Ergebnisse für akute Exazerbationen aus FIBRONEER®-IPF ... 130
Tabelle 4-31: Ergebnisse für akute Exazerbationen (Sensitivitätsanalyse) aus FIBRONEER®-IPF ... 133
Tabelle 4-32: Operationalisierung von respiratorisch-bedingten Hospitalisierungen ... 134
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen in FIBRONEER®-IPF ... 135
Tabelle 4-34: Ergebnisse für respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen aus FIBRONEER®-IPF ... 136
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Gesamthospitalisierung ... 139
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierung in FIBRONEER®-IPF ... 140
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamthospitalisierung aus FIBRONEER®-IPF ... 141
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Sauerstoffbedarf ... 143
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sauerstoffbedarf in FIBRONEER®-IPF ... 144
Tabelle 4-40: Rücklaufquote für den Sauerstoffbedarf ... 145
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Sauerstoffbedarf aus FIBRONEER®-IPF ... 146
Tabelle 4-42: Operationalisierung von L-PF ... 149
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für L-PF in FIBRONEER®-IPF ... 150
Tabelle 4-44: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen L-PF in FIBRONEER®-IPF ... 151
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung des L-PF aus FIBRONEER®-IPF ... 152
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Verschlechterung des L-PF aus FIBRONEER®-IPF ... 158
Tabelle 4-47: Operationalisierung von PGI-S ... 164
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S in FIBRONEER®-IPF ... 165
Tabelle 4-49: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen PGI-S-Dyspnoe-Score in FIBRONEER®-IPF ... 166

Tabelle 4-50: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen PGI-S-Husten-Score in FIBRONEER®-IPF ... 167
Tabelle 4-51: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen PGI-S-Fatigue-Score in FIBRONEER®-IPF ... 167
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung des PGI-S aus FIBRONEER®-IPF ... 168
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verschlechterung des PGI-S aus FIBRONEER®-IPF ... 171
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score) ... 174
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score) in FIBRONEER®-IPF ... 175
Tabelle 4-56: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen EQ-5D VAS-Score in FIBRONEER®-IPF ... 176
Tabelle 4-57: Ergebnisse für EQ-5D VAS-Score aus FIBRONEER®-IPF ... 177
Tabelle 4-58: Operationalisierung von erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score) ... 179
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für erkrankungsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score) in FIBRONEER®-IPF ... 180
Tabelle 4-60: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen L-PF-Impact-Score in FIBRONEER®-IPF ... 181
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Veränderung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-IPF ... 182
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-IPF ... 183
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Gesamtraten UE ... 185
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtraten UE in FIBRONEER®-IPF ... 186
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus FIBRONEER®-IPF ... 188
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtraten UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen aus FIBRONEER®-IPF ... 188
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 ... 189
Tabelle 4-68: Operationalisierung von UE nach SOC und PT ... 190
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE nach SOC und PT in FIBRONEER®-IPF ... 191
Tabelle 4-70: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus FIBRONEER®-IPF ... 193
Tabelle 4-71: Operationalisierung von HADS ... 194
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HADS in FIBRONEER®-IPF ... 195
Tabelle 4-73: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen HADS Anxiety-Score in FIBRONEER®-IPF ... 196

Tabelle 4-74: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen HADS Depression-Score in FIBRONEER®-IPF ... 197
Tabelle 4-75: Ergebnisse für HADS aus FIBRONEER®-IPF ... 198
Tabelle 4-76: Operationalisierung von C-SSRS ... 201
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-SSRS in FIBRONEER®-IPF ... 202
Tabelle 4-78: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen C-SSRS Suizidgedanken in FIBRONEER®-IPF ... 203
Tabelle 4-79: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen C-SSRS Suizidales Verhalten in FIBRONEER®-IPF ... 204
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) aus FIBRONEER®-IPF: stärkste Ausprägung von Suizidgedanken bzw. suizidalem Verhalten über die Gesamtstudiendauer ... 205
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Suizidgedanken (C-SSRS) aus FIBRONEER®-IPF: schlechteste C-SSRS-Kategorie im Studienverlauf je nach zu Baseline vorhandener C-SSRS-Kategorie über die Gesamtstudiendauer ... 205
Tabelle 4-82 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 207
Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie FIBRONEER®-IPF ... 210
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Veränderung des L-PF aus FIBRONEER®-IPF ... 215
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Verschlechterung des PGI-S aus FIBRONEER®-IPF ... 216
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten UE aus FIBRONEER®-IPF ... 219
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen aus FIBRONEER®-IPF ... 220
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT aus FIBRONEER®-IPF ... 220
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für HADS aus FIBRONEER®-IPF ... 221
Tabelle 4-90: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche ... 224
Tabelle 4-91: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche ... 228
Tabelle 4-92: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche ... 233
Tabelle 4-93: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT für indirekte Vergleiche ... 234
Tabelle 4-94: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche ... 237
Tabelle 4-95: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den indirekten Vergleich ... 239
Tabelle 4-96: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den indirekten Vergleich ... 243
Tabelle 4-97: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich ... 246

Tabelle 4-98: Disposition der eingeschlossenen Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich 249
Tabelle 4-99: Behandlungs- und Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich 250
Tabelle 4-100: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche 261
Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 262
Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden 264
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Gesamtmortalität 265
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche 266
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT für indirekte Vergleiche 268
Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden 270
Tabelle 4-107: Operationalisierung von akuten Exazerbationen 270
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für akute Exazerbationen in RCT für indirekte Vergleiche 273
Tabelle 4-109: Ergebnisse für akute Exazerbationen aus RCT für indirekte Vergleiche 275
Tabelle 4-110: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden 277
Tabelle 4-111: Operationalisierung von EQ-5D VAS-Score 278
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS-Score in RCT für indirekte Vergleiche 279
Tabelle 4-113: Rücklaufquote für den Fragebogen EQ-5D VAS-Score in RCT für indirekte Vergleiche (FIBRONEER®-IPF (non-AF); INPULSIS®-1 & INPULSIS®-2) 280
Tabelle 4-114: Ergebnisse für EQ-5D VAS-Score aus RCT für indirekte Vergleiche 281
Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden 283
Tabelle 4-116: Operationalisierung von Gesamtraten UE 283
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtraten UE in RCT für indirekte Vergleiche 286
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT für indirekte Vergleiche 288
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Gesamtraten UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche 289
Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden 291
Tabelle 4-121: Operationalisierung von UE nach SOC und PT 292

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE nach SOC und PT in RCT für indirekte Vergleiche ... 293
Tabelle 4-123: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT für indirekte Vergleiche ... 295
Tabelle 4-124: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 300
Tabelle 4-125: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 301
Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 301
Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 301
Tabelle 4-128: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 304
Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 305
Tabelle 4-130: Zusammenfassung der Ergebnissicherheit nach Endpunktkategorie aus RCT ... 308
Tabelle 4-131: Bewertung des Zusatznutzens - Mortalität (Direkter Vergleich) ... 312
Tabelle 4-132: Bewertung des Zusatznutzens - Morbidität (Direkter Vergleich) ... 316
Tabelle 4-133: Bewertung des Zusatznutzens - Lebensqualität und Gesundheitszustand (Direkter Vergleich) ... 318
Tabelle 4-134: Bewertung des Zusatznutzens - Nebenwirkungen (Direkter Vergleich) ... 320
Tabelle 4-135: Ergänzende Evidenz - Indirekter Vergleich ... 322
Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 324
Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIBRONEER®-IPF ... 402
Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INPULSIS®-1 ... 416
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INPULSIS®-2 ... 426
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1199.187 ... 437
Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TOMORROW ... 448
Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIBRONEER®-IPF ... 461
Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INPULSIS®-1 ... 477
Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INPULSIS®-2 ... 484
Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1199.187 ... 491
Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TOMORROW ... 497

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 36
Abbildung 4: Items und Scores des L-PF-Fragebogens 67
Abbildung 5: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs 89
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Abbildung 7: Studiendesign der Studie FIBRONEER®-IPF 104
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität aus FIBRONEER®-IPF 121
Abbildung 9: Verlaufskurve zum Endpunkt FVC-Veränderung aus FIBRONEER®-IPF..... 126
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod aus FIBRONEER®-IPF 131
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt akute Exazerbation oder Tod aus FIBRONEER®-IPF 132
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod aus FIBRONEER®-IPF 137
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod aus FIBRONEER®-IPF 138
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Gesamthospitalisierung oder Tod aus FIBRONEER®-IPF 142
Abbildung 15: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Beginn einer Sauerstofftherapie aus FIBRONEER®-IPF 147
Abbildung 16: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation aus FIBRONEER®-IPF 148
Abbildung 17: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Gesamtscores aus FIBRONEER®-IPF 154
Abbildung 18 Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores aus FIBRONEER®-IPF 155
Abbildung 19: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-IPF 156
Abbildung 20: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Husten-Scores aus FIBRONEER®-IPF 157
Abbildung 21: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores aus FIBRONEER®-IPF 158
Abbildung 22: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores aus FIBRONEER®-IPF 159

Abbildung 23: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores aus FIBRONEER®-IPF 160
Abbildung 24: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-IPF 161
Abbildung 25: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores aus FIBRONEER®-IPF 162
Abbildung 26: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores aus FIBRONEER®-IPF 163
Abbildung 27: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-IPF 170
Abbildung 28: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des PGI-S Husten-Scores aus FIBRONEER®-IPF 171
Abbildung 29: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-IPF 172
Abbildung 30: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores aus FIBRONEER®-IPF 173
Abbildung 31: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des EQ-5D VAS-Score aus FIBRONEER®-IPF 178
Abbildung 32: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-IPF 183
Abbildung 33: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Impact-Score aus FIBRONEER®-IPF 184
Abbildung 34: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des HADS Anxiety-Scores aus FIBRONEER®-IPF 199
Abbildung 35: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des HADS Depression-Scores aus FIBRONEER®-IPF 200
Abbildung 36: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores der Subgruppenanalyse Region: Europa aus FIBRONEER®-IPF 216
Abbildung 37: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores der Subgruppenanalyse Region: Asien aus FIBRONEER®-IPF 217
Abbildung 38: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores der Subgruppenanalyse Region: Kanada und USA aus FIBRONEER®-IPF. 218
Abbildung 39: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores der Subgruppenanalyse Region: Rest der Welt aus FIBRONEER®-IPF 219
Abbildung 40: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen adjustierten indirekten Vergleich 230
Abbildung 41: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT für einen adjustierten indirekten Vergleich 231
Abbildung 42: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs 264

Abbildung 43: Gesamtüberleben unter Nerandomilast in PPF und IPF 314
Abbildung 44: Patientenfluss Studie FIBRONEER®-IPF 415
Abbildung 45: Patientenfluss Studie INPULSIS®-1 425
Abbildung 46: Patientenfluss Studie INPULSIS®-2 436
Abbildung 47: Patientenfluss Studie 1199.187 447
Abbildung 48: Patientenfluss Studie TOMORROW: 459

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6 MWT	6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest)
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
ANCOVA	Kovarianzanalyse
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
CASA-Q	Cough and Sputum Assessment Questionnaire
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

Abkürzung	Bedeutung
CTP	Clinical Trial Protocol (Studienprotokoll)
CSZ	Methode zur Berechnung eines unkonditionalen Tests mithilfe einer Chi-Quadrat-basierten Ordnung
CYP	Cytochrom P450
DBL	Database Lock
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DL_{CO}	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
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
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate (Erythrozytensedimentationsrate)
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)
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)

Abkürzung	Bedeutung
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
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRCT	High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomographie)
IAC	Independent Adjudication Commitee (Unabhängiges Bewertungskomitee)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
INR	International Normalized Ratio
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IXRS	Interaktives Telefon/Internet-Response-System
JRS	Japanese Respiratory Society
k.A	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L-IPF	Living with Idiopathic Pulmonary Fibrosis
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis
LS-Mean	Last Square-Mean

Abkürzung	Bedeutung
MAR	Missing at random
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
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
PDE	Phosphodiesterase
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)
PGI-S	Patient´s Global Impression of Severity
PK	Pharmakokinetik
PPF	Progrediente pulmonale Fibrose
PPS	Per Protocol Set
PRO	Patient Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
QLF	Quantitative Lung Fibrosis Score (Quantitativer Lungenfibrosescore)

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Absolute Risikodifferenz)
REML	Restricted Maximum Likelihood
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SGRQ-I	St. George's Respiratory Questionnaire IPF-specific Version
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOBQ	Shortness of Breath Questionnaire
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SSC-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Systemische Sklerose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung)
SpO_2	Sauerstoffsättigung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	Treated Set
TSAP	Trial Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan einer Studie)
UCSD-SOBQ	University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von Speziellem Interesse
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normgrenzwert)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)

Abkürzung	Bedeutung
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). Die IPF gilt als Modellerkrankung der progredienten pulmonalen Fibrose, wird jedoch aus zulassungshistorischen Gründen 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 IPF eine Therapieoption zur Behandlung der IPF zur Verfügung, die positive Effekte auf die Mortalität zeigt und durch seinen neuen Wirkansatz und sein Verträglichkeitsprofil zur Erweiterung der Therapieoptionen und Verbesserung der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit IPF beiträgt.

Fragestellung

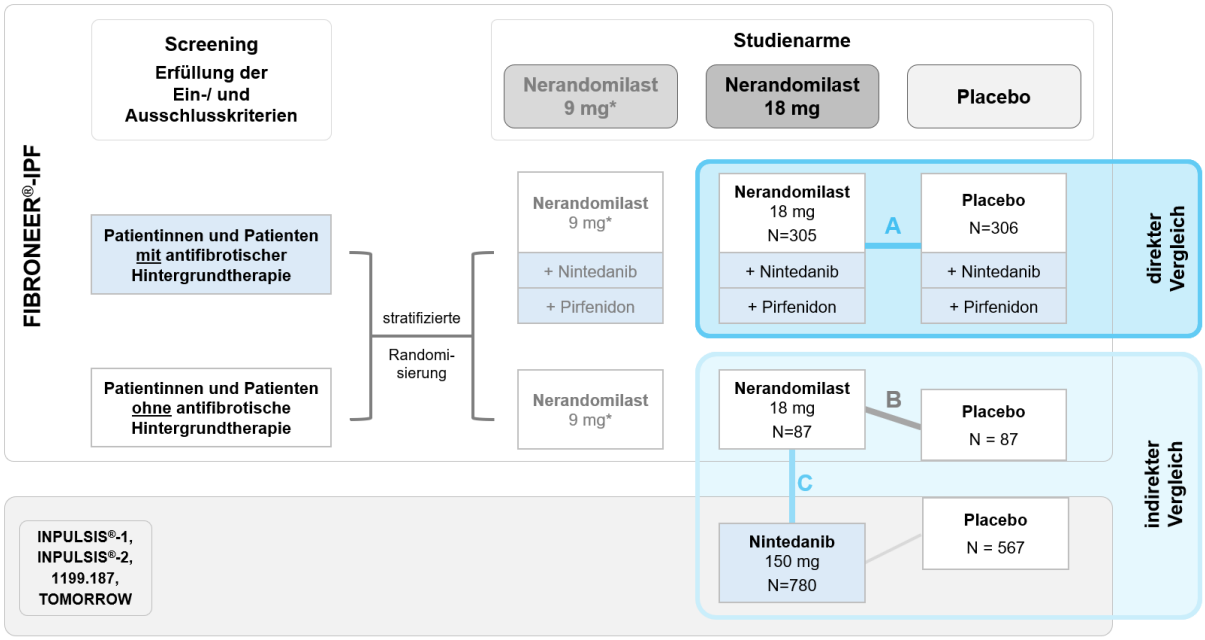
Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Nerandomilast (Intervention) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (Patientenpopulation) im Vergleich zu Nintedanib oder Pirfenidon (zweckmäßige Vergleichstherapie [zVT]) [1].

Die Nutzenbewertung basiert auf der randomisierten kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie FIBRONEER®-IPF, die Nerandomilast gegenüber Placebo vergleicht. An der Studie konnten sowohl Patientinnen und Patienten mit IPF teilnehmen, die bereits eine stabile antifibrotische Therapie mit Nintedanib oder Pirfenidon erhielten, als auch Patientinnen und Patienten mit IPF,

[1] Für das Anwendungsgebiet der IPF wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als zVT Nintedanib oder Pirfenidon festgelegt.

die aktuell nicht antifibrotische behandelt wurden und keine Behandlung mit Nintedanib oder Pirfenidon planten. Die Behandlung mit Nintedanib oder Pirfenidon war somit nicht Teil der Studie selbst, sondern erfolgte gemäß der zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aktuellen Behandlungssituation der Patientinnen und Patienten.

Mittels stratifizierter Randomisierung hinsichtlich der bestehenden Hintergrundtherapie (antifibrotische Hintergrundtherapie versus keine antifibrotische Hintergrundtherapie) wurden die Patientinnen und Patienten 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 78% der Studienpopulation direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT Nintedanib oder Pirfenidon vor (Vergleich „A“ in Abbildung 1). Für die Behandlungssituation ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie (non-AF) (Vergleich „B“ in Abbildung 1) wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung 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 INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW liegen vier randomisiert kontrollierte Studien (RCT) vor, die grundsätzlich für einen adjustierten indirekten Vergleich von Nerandomilast 18 mg (zweimal täglich) gegenüber Nintedanib 150 mg (zweimal täglich) über den Brückenkomparator Placebo infrage kommen (siehe 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 IPF durch den G-BA zugrunde lagen.

Datenquellen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast wird die Zulassungsstudie FIBRONEER®-IPF herangezogen. Außer der Studie FIBRONEER®-IPF 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®-IPF untersucht Nerandomilast gegenüber Placebo mit und ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie (Nintedanib oder Pirfenidon) und lässt damit für die Patientinnen und Patienten mit antifibrotischer Hintergrundtherapie einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Nintedanib oder Pirfenidon zu. Für die Therapiesituation ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie wurden die placebokontrollierten Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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 idiopathischer Lungenfibrose 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®-IPF 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 IPF.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren, mit einer ärztlich diagnostizierten IPF. Die Patientinnen und Patienten mussten entweder seit mindestens zwölf Wochen eine stabile antifibrotische Hintergrundtherapie mit Nintedanib oder Pirfenidon erhalten, mit der Absicht diese Therapie fortzuführen, oder seit mindestens acht Wochen keine antifibrotische Therapie erhalten haben und keine (erneute) antifibrotische Behandlung planen.

Es wurden 1.177 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 bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie (antifibrotische Hintergrundtherapie versus keine antifibrotische Hintergrundtherapie). Eine antifibrotische Hintergrundtherapie erhielten 78% der Patientinnen und Patienten (44% Nintedanib, 34% Pirfenidon).

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) vorgenommen. Vier Monate nach dem DBL1 absolvierte der letzte Studienteilnehmer seine Abschlussvisite und daraufhin wurde 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 17,0 bzw. 16,9 Monate mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 25,0 bzw. 21,3 Monaten. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt herangezogen.

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

In der Gesamtschau ergibt sich für Nerandomilast gegenüber der zVT ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aufgrund einer positiven Wirksamkeit von Nerandomilast hinsichtlich der Mortalität bei einer verbesserten Verträglichkeit gegenüber Nintedanib.

Der Vorteil von Nerandomilast zeigt sich in konsistenten Effekten auf die Mortalität unterstützt von einer besseren Verträglichkeit, die sich im ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich insbesondere in einer signifikant verringerten Gesamtrate unerwünschter Ereignisse gegenüber Nintedanib widerspiegelt.

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

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

Direkter Vergleich (AF-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo		
Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtmortalität		**Nicht-quantifizierbar** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Tod jeglicher Ursache	HR: 0,81 [0,47; 1,40]; p=0,4481	
Akute Exazerbation oder Tod (als Mortalitäts-assoziierter Endpunkt): Ergebnisse siehe Morbidität		
Morbidität		
Forcierte Vitalkapazität (FVC)		**Nicht-quantifizierbar** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
FVC-Veränderung [ml] (Woche 64)	MWD: 65,9 ml [15,3; 116,5]; p=**0,0108**	
Akute Exazerbationen		
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	HR: 0,92 [0,60; 1,42]; p=0,7172	
Akute Exazerbationen oder Tod	HR: 0,94 [0,62; 1,42]; p=0,7540	
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung		
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod	HR: 1,14 [0,81; 1,60]; p=0,4568	
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod	HR: 1,15 [0,83; 1,59]; p=0,4095	
Gesamthospitalisierung		
Gesamthospitalisierung oder Tod	HR: 1,03 [0,78; 1,38]; p=0,8133	
Sauerstoffbedarf		
Beginn einer Sauerstofftherapie	HR: 1,00 [0,67; 1,49]; p=0,9911	
Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation	HR: 0,87 [0,66; 1,14]; p=0,2988	
L-PF		
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um ≥15 Punkte	HR: 1,17 [0,92; 1,49]; p=0,1938	
PGI-S		
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Score um ≥1 Punkt	HR: 0,93 [0,76; 1,15]; p=0,4976	
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Husten-Score um ≥1 Punkt	HR: 1,05 [0,86; 1,29]; p=0,6373	
Lebensqualität und Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS		**Zusatznutzen nicht belegt**
Veränderung des EQ-5D-VAS-Scores (Woche 64)	MWD: -0,1 [-2,7; 2,5]; p=0,9548	

Direkter Vergleich (AF-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo		
Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
L-PF-Impact-Score		
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores um ≥15 Punkte	HR: 0,97 [0,76; 1,23]; p=0,7833	
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Gesamtraten		
UE jeglichen Schweregrades	RR: 1,00 [0,98; 1,02]; p=0,9954	**Zusatznutzen nicht belegt**
	RR[b]: 1,00 [0,98; 1,02]; p=0,9951	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	RR: 1,11 [0,90; 1,37]; p=0,3396	
	RR[b]: 1,07 [0,86; 1,33]; p=0,5320	
Schwerwiegende UE (SUE)	RR: 1,00 [0,84; 1,20]; p=0,9717	
	RR[b]: 0,96 [0,80; 1,16]; p=0,7064	
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 1,34 [0,93; 1,93]; p=0,1185	
	RR[b]: 1,41 [0,95; 2,08]; p=0,0824	
UE nach SOC und PT		
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) (UE)	RR: 1,40 [1,21; 1,63]; p<**0,0001**	Nachteil
Diarrhö (PT) (UE)	RR: 2,16 [1,69; 2,76]; p<**0,0001**	
Diarrhö (PT) (Schwere UE)	RR: 5,02 [1,11; 22,71]; p=**0,0194**	
Untersuchungen (SOC) (Schwere UE)	RR: 3,68 [1,04; 13,06]; p=**0,0301**	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) (UE)	RR: 3,30 [1,44; 7,57]; p=**0,0027**	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) (UE)	RR: 1,49 [1,01; 2,19]; p=**0,0401**	
Atemwegsinfektion (PT) (UE)	RR: 2,23 [1,03; 4,82]; p=**0,0356**	
Weitere Sicherheitsendpunkte		
HADS Anxiety-Score (Woche 64)	MWD: -0,2 [-0,7; 0,2]; p=0,3525	**Zusatznutzen nicht belegt**
HADS Depressions-Score (Woche 64)	MWD: 0,0 [-0,5; 0,5]; p=0,9298	
Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (C-SSRS)	deskriptiv	

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse über die Gesamtstudiendauer der Studie FIBRONEER®-IPF 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 antifibrotischer Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-IPF.

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. 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. Für Patientinnen und -Patienten mit anderen PPF werden vergleichbar hohe Mortalitätsraten beschrieben.

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

In der Studie FIBRONEER®-IPF zeigen sich für Nerandomilast 18 mg in den unterschiedlichen Betrachtungen konsistent positive Effekte hinsichtlich der Mortalität (siehe Abbildung 2), die bei Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie im unmittelbaren Vergleich gegenüber Placebo statistische Signifikanz erreichen (Hazard-Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,25 [0,07; 0,93]).

Die Effekte der direkten und indirekten Evidenz weisen auf eine Wirksamkeit von Nerandomilast hinsichtlich der Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit IPF hin.

Morbidität

Die IPF ist eine Erkrankung, deren Ätiopathogenese zwar ungeklärt ist („idiopathisch“), die jedoch eher Männer und (ehemalige) Raucher ab dem mittleren Lebensalter betrifft.

Bei der IPF wird das Lungengewebe zunehmend fibrotisch umgebaut. 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 IPF 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 IPF 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 der Patientinnen und Patienten. Die IPF hat ohnehin eine schlechte Prognose, mit einem medianen Überleben von 2–3 Jahren ab Diagnose. Eine akute Exazerbation markiert oft den Beginn einer raschen terminalen Phase.

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®-IPF 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®-IPF zeigt sich für Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo für Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie kein Behandlungsunterschied für die Endpunkte „CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod“ bzw. „akute Exazerbation oder Tod“ (HR [95%-KI]: 0,92 [0,60; 1,42] bzw. 0,94 [0,62; 1,42]).

Als weitere Endpunkte zur Morbidität wurden in der Studie FIBRONEER®-IPF 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 antifibrotischer 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 IPF 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 IPF ist die Erhaltung der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel.

In der Studie FIBRONEER®-IPF 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®-IPF zeigen sich für Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo für Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie signifikante Nachteile, die insbesondere auf das unerwünschte Ereignis des PT „Diarrhö“ zurückzuführen sind (Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 2,16 [1,69; 2,76]).
Bei der Diarrhö handelt es sich um eine aus der Therapie mit Nintedanib bekannte und in der Fachinformation von Nerandomilast gelistete Nebenwirkung. 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.

Die weiteren beobachteten Signifikanzen für UE nach SOC und PT werden in der von der EMA veröffentlichten Fachinformation nicht als Nebenwirkung geführt. Über die gesamte Evidenz hinweg zeigt sich für diese Ereignisse kein einheitliches Bild. So ist weder in der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie noch über die Indikationen hinweg eine erhöhte Rate in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Untergewebes“, sowie der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zu beobachten. Für die schweren UE der SOC „Untersuchungen“ zeigt sich in der Studie FIBRONEER®-ILD ein gegenläufiger Effekt zum Vorteil von Nerandomilast, sodass kein konsistenter Nachteil unter Nerandomilast erkennbar ist. Das vermehrte Auftreten von Ereignissen des PT „Atemwegsinfektionen“ bestätigte sich bei der umfassenderen Betrachtung des MedDRA HGLT Konzepts aller Atemwegsinfektionen nicht. Da sich hierbei kein Gruppenunterschied zeigte, ergibt sich insgesamt kein Hinweis auf ein erhöhtes Infektionsrisiko unter Nerandomilast.

Ergänzende Evidenz

Die insgesamt bessere Verträglichkeit von Nerandomilast 18 mg gegenüber Nintedanib 150 mg kommt im ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich durch die signifikant geringere Rate an UE insgesamt zum Ausdruck (RR [95%-KI]: 0,88 [0,82; 0,94] bzw. 0,88 [0,83; 0,95] unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen). Die geringere Rate an UE jeglichen Schweregrades wird durch die Risikoreduktion für SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE unterstützt, wenngleich ohne statistische Signifikanz. Daneben zeigen sich Nachteile

hinsichtlich der SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“ (RR [95%-KI]: 6,40 [1,68; 24,33]).

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: 0,38 [0,09; 1,59]; p=0,1855
Akute Exazerbationen	
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	HR: 1,06 [0,17; 6,54]; p=0,9485
Unerwünschte Ereignisse (UE)	
Gesamtraten	
UE jeglichen Schweregrades	RR: 0,88 [0,82; 0,94]; p=**0,0001** RR[b]: 0,88 [0,83; 0,95]; p=**0,0003**
Schwerwiegende UE (SUE)	RR: 0,72 [0,47; 1,10]; p=0,1318 RR[b]: 0,71 [0,47; 1,07]; p=0,0991
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 0,51 [0,19; 1.38]; p=0,1816 RR[b]: 0,44 [0,17; 1,16]; p=0,0969
UE nach SOC und PT	
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) (UE)	RR: 0,75 [0,47; 1,20]; p=0,2345
Diarrhö (PT) (UE)	RR: 1,15 [0,46; 2,84]; p=0,7678
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (UE)	RR: 6,40 [1,68; 24,33]; p=**0,0064**

a: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-IPF (Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie) und Metaanalyse von INPULSIS®-1 & -2, 1199.187 und TOMORROW.
b: Unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die in den Studien verwendeten Kriterien zur Diagnostik und Behandlung der IPF entsprechen den Empfehlungen der ATS/ERS/JRS/ALAT-Richtlinien, die auch im deutschen Versorgungsalltag zur Anwendung kommen.

Die Studie FIBRONEER®-IPF wurde unter anderem in 21 deutschen Studienzentren durchgeführt. Das Durchschnittsalter bei Patientinnen und Patienten in der Studie FIBRONEER®-IPF lag bei ca. 70 Jahren und spiegelt die Prävalenzverteilung in Deutschland gut wider. Entsprechend der höheren Prävalenz der IPF bei Männern, nahmen an der Studie FIBRONEER®-IPF mehr Patienten als Patientinnen teil.

Die Studie FIBRONEER®-IPF nahm Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer aktuellen IPF-Behandlung auf, sowohl mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie mit Pirfenidon oder Nintedanib, aber auch ohne bestehende oder geplante antifibrotische Hintergrundtherapie, und berücksichtigt damit die im deutschen Versorgungskontext unterschiedlichen Behandlungsstrategien von Patientinnen und Patienten mit IPF.

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®-IPF beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zur bewertungsrelevanten Population einzuordnen.

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

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit

Mit 1.177 eingeschlossenen Patienten ist die Studie FIBRONEER®-IPF die größte RCT, die jemals im Anwendungsgebiet der IPF durchgeführt wurde. Sie wurde randomisiert, kontrolliert und doppelt verblindet multinational und multizentrisch in 36 Ländern in 332 Studienzentren durchgeführt.

Die Studie weist einen sehr hohen Behandlungsanteil mit den beiden zugelassenen und leitlinienempfohlenen Wirkstoffen der zVT, Nintedanib bzw. Pirfenidon auf. Insgesamt konnten 611 Patientinnen und Patienten für die direkt vergleichenden Betrachtung der Nutzenbewertung herangezogen werden (Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie).

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte erreicht die Studie FIBRONEER®-IPF 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 antifibrotischen 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 antifibrotische Hintergrundtherapie. Für letztere ermöglicht der ergänzend durchgeführte indirekte Vergleich darüber hinaus eine Betrachtung gegenüber Nintedanib 150 mg. Die – insbesondere für den Endpunkt Mortalität (siehe Abbildung 2) – konsistenten Ergebnisse dieser ergänzenden Auswertungen sprechen zusätzlich für die hohe Ergebnissicherheit.

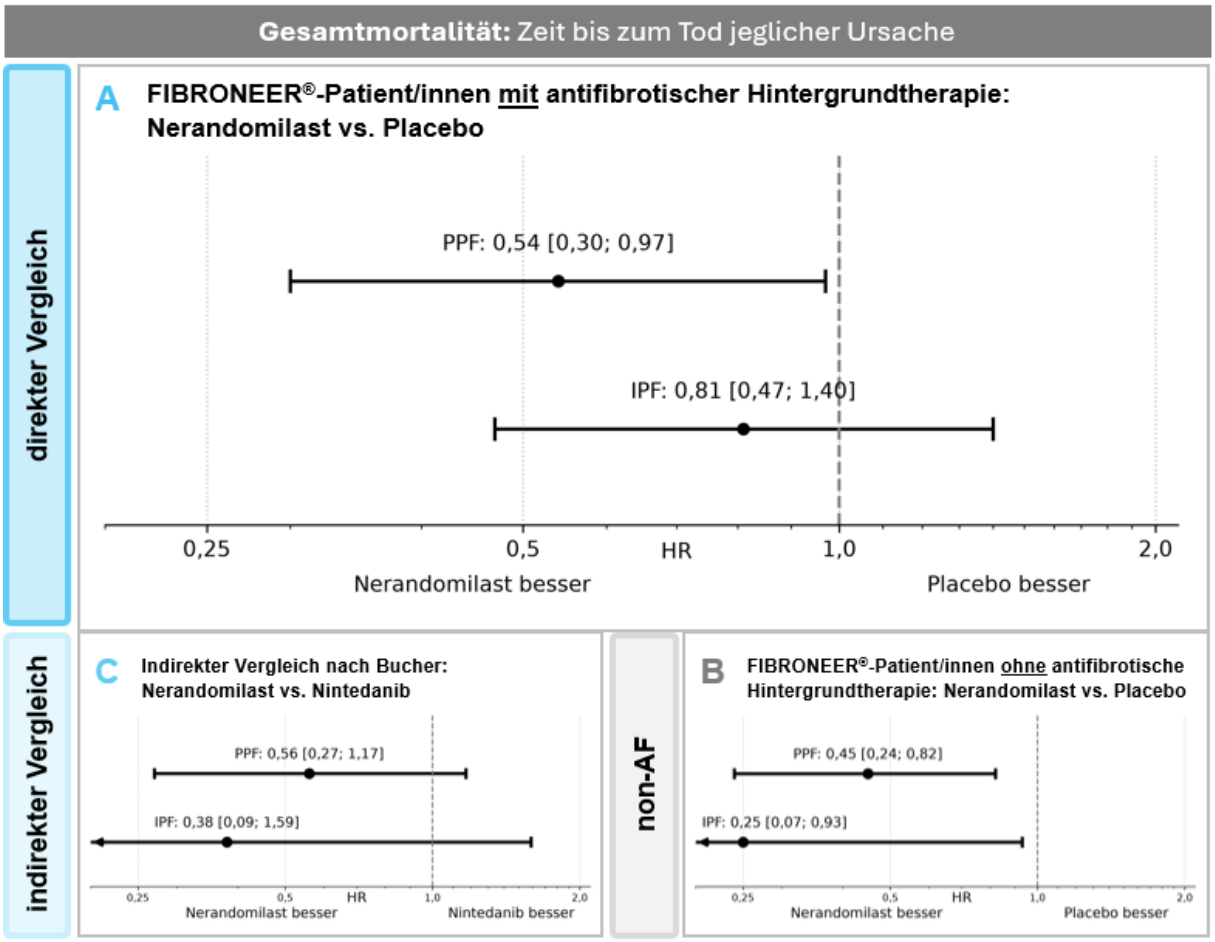


Abbildung 2: Gesamtüberleben unter Nerandomilast in PPF und IPF

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 antifibrotischer 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 oder Pirfenidon zur Behandlung der IPF zeigt.

Die IPF 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 IPF sowie der begrenzten therapeutischen Auswahlmöglichkeiten besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für weitere wirksame und sichere Medikamente.

Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie zeigen unter der Behandlung mit Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um etwa 19% (HR [95%-KI]: 0,81 [0,47; 1,40]). Ein gleichgerichteter Vorteil von Nerandomilast 18 mg zeigt sich auch für Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie im ergänzenden indirekten Vergleich gegenüber Nintedanib 150 mg mit einer relativen Risikoreduktion von etwa 62% (HR [95%-KI]: 0,38 [0,09; 1,59]). Beide Effekte erreichten keine statistische Signifikanz. Die konsistent gleichgerichteten Ergebnisse der pathobiologisch verwandten Anwendungsgebiete IPF und PPF weisen auf einen vorhandenen Mortalitätseffekt für IPF hin, auch wenn dieser nicht quantifizierbar ist (siehe Abbildung 2).

Für die in den Dimensionen Morbidität und Lebensqualität berichteten Ergebnisse zeigen sich insgesamt keine fazitrelevanten Vor- oder Nachteile von Nerandomilast gegenüber der zVT.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie unter der Behandlung mit Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo auf Ebene der UE-Gesamtraten – mit und ohne Betrachtung von erkrankungsbezogenen Ereignissen – keine signifikanten Unterschiede. Nachteile ergeben sich für gastrointestinale Ereignisse aufgrund einer höheren Rate an Diarrhö. Der ergänzende indirekte Vergleich weist bei Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie auf eine bessere Verträglichkeit von Nerandomilast 18 mg gegenüber Nintedanib 150 mg hin, insbesondere hinsichtlich statistisch signifikanter Vorteile bei der Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades, sowie numerischen Vorteilen bei den Gesamtraten SUE und Therapieabbrüchen.

Die Studie FIBRONEER®-IPF 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 PPF 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®-IPF gezeigten patientenrelevanten Vorteile von Nerandomilast einen sehr hohen therapeutischen Stellenwert, insbesondere angesichts der immer noch sehr schlechten Prognose der IPF und der bislang begrenzten Therapieoptionen. Mit Nerandomilast steht eine sehr gut verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung, die eine Verlängerung des Überlebens bei Patientinnen und Patienten mit IPF zeigt. Der therapierelevante Nutzen überwiegt die beobachteten UE.

Zusammenfassend lässt sich im Anwendungsgebiet der IPF für Nerandomilast gegenüber der zVT basierend auf einer Verlängerung der Lebensdauer ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren 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 IPF gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. Der G-BA benannte im Beratungsgespräch eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT, mit Nintedanib oder Pirfenidon als geeigneten Komparatoren [1].

Parallel zum vorliegenden Dossier wird für die Nutzenbewertung ein weiteres Dossier mit dem Wirkstoff Nerandomilast (Jascayd®) zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose (PPF)[3] eingereicht.

Bei der PPF handelt es sich um die progredient fibrosierenden Verlaufsform, die sich bei unterschiedlichen ILD ausprägen kann und die bei der IPF typischerweise vorliegt. Daher gilt die IPF auch als Modellerkrankung einer progredient fibrosierenden ILD, die jedoch aus zulassungshistorischen Gründen nicht als PPF bezeichnet wird. Chronisch progredient fibrosierende ILD sind durch eine zunehmende Fibrosierung, einen schnell fortschreitenden Verlust der Lungenkapazität, eine Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik und der Lebensqualität sowie eine erhöhte Mortalität charakterisiert.

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

An der Phase-III-Zulassungsstudie FIBRONEER®-IPF konnten – entsprechend ihrer derzeitigen Behandlungssituation – sowohl Patientinnen und Patienten teilnehmen, die bereits eine bestehende antifibrotischer Hintergrundtherapie aus Nintedanib oder Pirfenidon erhielten, als auch Patientinnen und Patienten, die aktuell nicht mit einer antifibrotischen Hintergrundtherapie behandelt wurden und auch keine antifibrotische 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 78% der Patientinnen und Patienten der Studie FIBRONEER®-IPF eine bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie („AF-Hintergrund“) und 22% keine bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie („non-AF“) (siehe Abschnitt 4.3.1).

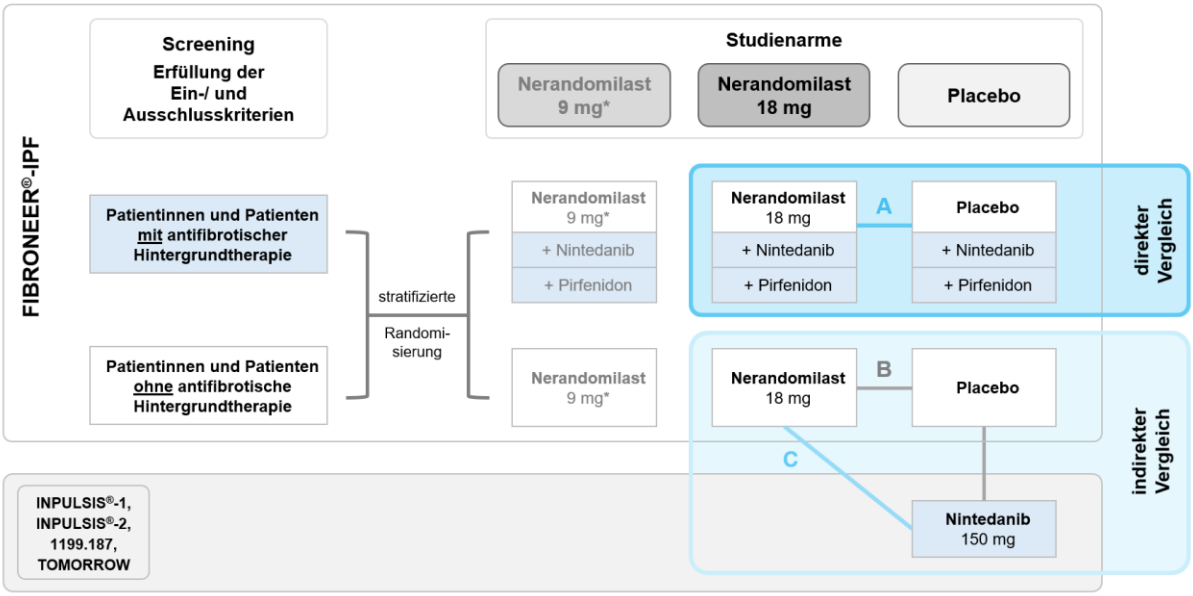
Ausgehend vom Design der Studie FIBRONEER®-IPF liegt somit für 78% der Patientinnen und Patienten der Studie FIBRONEER®-IPF direkt vergleichende Evidenz vor, die für die Ableitung des Zusatznutzens von Nerandomilast gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ (mit den als geeignet erachteten Komparatoren Nintedanib oder Pirfenidon) herangezogen wird (Vergleich „A“ in Abbildung 3).

Ergänzend wurden für die FIBRONEER®-IPF-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 vier randomisierten kontrollierten Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW identifiziert

[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 [2] und wird im vorliegenden Dossier primär verwendet.

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 IPF durch den G-BA zugrunde lagen [3].

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



* 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 idiopathischer Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)“ [4]. Berücksichtigt wurden demnach Studien, die erwachsene Patientinnen und Patienten mit IPF einschließen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Nerandomilast im Anwendungsgebiet der IPF. 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®-IPF.

Vergleichstherapie

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

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe [1]

Weiterführend erläutert der G-BA, dass im Rahmen einer klinischen Studie für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Komparatoren als geeignet erachtet werden: Nintedanib und Pirfenidon. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden [1].

An der Studie FIBRONEER®-IPF konnten sowohl Patientinnen und Patienten teilnehmen, die bereits eine stabile antifibrotische Hintergrundtherapie erhielten, als auch Patientinnen und Patienten ohne (geplante) antifibrotische Hintergrundtherapie [4].

Endpunkte

Die zu berücksichtigenden Studien sollen gemäß Niederschrift zur G-BA Beratung [1] 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 IPF 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) [1].

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 IPF handelt es sich um eine chronisch progrediente Erkrankung.

In zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet IPF 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 idiopathischer Lungenfibrose (IPF)	Patienten mit ausschließlich abweichenden Erkrankungen Kinder und Jugendliche <18 Jahre	A1

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschluss-grund
Intervention	Behandlung mit Nerandomilast 18 mg gemäß Fachinformation	Studien ohne Behandlung mit Nerandomilast Abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes (Nintedanib oder Pirfenidon)	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)[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 festgelegten zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mit den als geeignet erachteten Komparatoren Nintedanib oder Pirfenidon) 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 idiopathischer Lungenfibrose (IPF)	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 idiopathischer Lungenfibrose (IPF)	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 Nintedanib in dem Anwendungsgebiet IPF zu identifizieren, die einen Vergleich von Nerandomilast gegenüber der vom G-BA benannten zVT 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 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 "Therapie nach ärztlicher Maßgabe" (mit den als geeignet erachteten Komparatoren Nintedanib oder Pirfenidon) liegt Evidenz aus einer direkt vergleichenden Studie an Patientinnen und Patienten vor, die Nerandomilast zusätzlich zu einer bestehenden antifibrotischen Hintergrundtherapie oder ohne eine bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie erhalten haben.

Entsprechend ist die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ (mit den als geeignet erachteten Komparatoren Nintedanib oder Pirfenidon) 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 der bibliografischen Literaturrecherche oder in der Studienregistersuche identifiziert und als nutzenbewertungsrelevant eingestuft wurden. Der Informationsstand bezieht sich auf den 08.06.2026 bzw. 11.06.2026.

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 "Therapie nach ärztlicher Maßgabe" (mit den als geeignet erachteten Komparatoren Nintedanib oder Pirfenidon) wird anhand folgender Evidenz bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit IPF bestimmt:

- direkt vergleichende Studie FIBRONEER®-IPF
- ergänzende indirekt vergleichende Evidenz aus der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW

In Abschnitt 4.3.1.2.2 wird das Verzerrungspotenzial der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF 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 INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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 „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ (mit den als geeignet erachteten Komparatoren Nintedanib oder Pirfenidon) 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].

[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.

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 4-97 dargestellt.

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 antifibrotischer Hintergrundtherapie der direkt vergleichenden Evidenz der eingeschlossenen Studie FIBRONEER®-IPF sowie der Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie für den ergänzend durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich von Nerandomilast der Studie FIBRONEER®-IPF gegenüber Nintedanib (die Studienpopulationen der Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW) 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	**Neran-domilast**	**Nintedanib**			
	FIBRONEER®-IPF	**INPULSIS®-1**	**INPULSIS®-2**	**1199.187**	**TOMORROW**
Demografie					
Geschlecht	●	●	●	●	●
Alter	●	●	●	●	●[a]
Körpergewicht	●	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]
Body-Mass-Index (BMI)	●	●	●	●	●
Region	●	●	●	●	●
Raucherstatus	●	●	●	●	●
Krankheitsspezifische Charakteristika					
FVC	●	●	●	●	●
DL_{CO}	●	○	○	●	●
Sauerstoffsättigung	●	●	●	●	●
Zeit seit IPF-Diagnose	●	●	●	●	●
Antifibrotische Hintergrundtherapie	●	○	○	○	○
Emphysem im HRCT	●	●	●	○	●
Zusätzlicher Sauerstoffbedarf	●	○	○	○	○

●: Patientencharakteristika in der Studie erhoben.
○: Patientencharakteristika nicht verfügbar oder in der Studie nicht erhoben.
a: Liegen nur als stetige Angaben vor.
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 44, Abbildung 45, Abbildung 46, Abbildung 47 und Abbildung 48 – 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®-IPF	INPULSIS®-1	INPULSIS®-2	1199.187	TOMORROW
Endpunkt					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Gesamtmortalität	●	●	●	●	●
Morbidität					
Forcierte Vitalkapazität (FVC)					
FVC-Veränderung	●	○	○	○	○
Akute Exazerbationen					
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	●	●[a, b, c]	●[a, b, c]	●[a, b, c]	○[a, d]
Akute Exazerbation oder Tod	●	●[a, b, e]	●[a, b, e]	●[a, b, e]	●[a, f]
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	●	○	○	○	○

Studie	Neran-domilast	Nintedanib			
	FIBRONEER®-IPF	INPULSIS®-1	INPULSIS®-2	1199.187	TOMORROW
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores	●	○	○	○	○
Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores	●	○	○	○	○
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	●	●	●	●	●

Studie	Nerandomilast	Nintedanib			
	FIBRONEER®-IPF	INPULSIS®-1	INPULSIS®-2	1199.187	TOMORROW
UE, die zum Therapieabbruch führten					
UE, die zum Therapieabbruch führten	●	●	●	●	●
UE, die zum Therapieabbruch führten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	●	●	●	●	●
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	●	○	○	○	○
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 INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW wurde die von Collard et al. 2007 vorgeschlagene Definition der akuten Exazerbationen verwendet, die durch Infektionen ausgelöste Exazerbationen ausschloss und die damit wesentlich von den heutigen Diagnosekriterien nach Collard et al. 2016 abweicht [10, 11].
b: In den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 und 1199.187 wurde eine zentrale Adjudizierung aller akuten Exazerbationen durchgeführt. Exazerbationen, die alle nach Collard et al. 2007 protokolldefinierten Kriterien erfüllten, wurden als „bestätigte adjudizierte Exazerbationen“ gewertet. Daneben wurden auch „vermutete adjudizierte Exazerbationen“ zur Endpunktauswertung herangezogen, die nicht alle Kriterien erfüllten. Anders als in der Studie FIBRONEER®-IPF konnte dies nicht nur das Fehlen eines CT betreffen, sondern auch eines der anderen Exazerbations-Kriterien. Die Bezeichnung „vermutete akute Exazerbation“ ist damit zwischen der Studie FIBRONEER®-IPF und den Nintedanib-Studien (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 und 1199.187) nicht deckungsgleich.
c: Für diese Operationalisierung werden die „bestätigten“ adjudizierten akuten Exazerbationen herangezogen.
d: In der Studie TOMORROW wurde keine Adjudizierung von Exazerbationen durchgeführt. Die Studie wird daher für die vorliegende Operationalisierung nicht herangezogen.
e: Für diese Operationalisierung werden die „bestätigten“ und die „vermuteten“ adjudizierten akuten Exazerbationen der Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 und 1199.187 herangezogen.
f: Da in der Studie TOMORROW keine Adjudizierung von Exazerbationen durchgeführt wurde, werden für diese Operationalisierung alle akuten Exazerbationen entsprechend der TOMORROW-Studiendefinition herangezogen.

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 [12-15]. Effekte der Behandlung mit Nerandomilast auf die Mortalität werden unmittelbar durch den Endpunkt „Gesamtmortalität“ erfasst und bewertet.

Gesamtmortalität

Patientenrelevanz

Die IPF ist eine schwerwiegende Erkrankung mit deutlich verkürzter Lebenserwartung [12-15]. Mit einer medianen Überlebenszeit ab Diagnosestellung von zwei bis vier Jahren ist die Prognose von IPF-Patientinnen und -Patienten äußerst ungünstig [12, 13, 16, 17] und sogar in Teilen schlechter als bei vielen Krebserkrankungen [18]. 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 [19-23]. Für Kohorten, die antifibrotisch behandelt wurden, wird eine mediane Überlebenszeit von 4,5-6 Jahren berichtet [14, 15]. 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®-IPF)

In der Studie FIBRONEER®-IPF 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®-IPF 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 IPF diagnostisch nicht mehr vorliegt. Die zur Krankenvorgeschichte der eigenen Lunge gehörende IPF 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 bzw. Pirfenidon abgesetzt.

Entsprechend erfüllt 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 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 (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

In den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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 4-103 (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 IPF 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 [2, 24].

Die Morbidität der IPF 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 IPF [2, 24].

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 [25, 26].

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 [27-29]. Daher ist der Verlust der Lungenfunktion patientenrelevant.

Zudem gilt die FVC als starker Prädiktor für Mortalität [30, 31]. 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 [32]. 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 [33]. Basierend auf Daten zu fibrotischen Lungenerkrankungen unter Erwachsenen liegt jedoch eine große Datenevidenz vor, die auf eine starke kausale Korrelation zwischen der krankheitsbedingten Abnahme der FVC und der Mortalität schließen lässt [34, 35]. 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 [36, 37].

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-IPF)

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

[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 [2] 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.

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) [38]. Referenz-Normalwerte wurden bei jedem Besuch gemäß einer durch die Global Lung Function Initiative (GLI) entwickelten und validierten Methodik berechnet [39]. Der dargestellte Endpunkt ist daher als valide anzusehen.

Angaben zu Nintedanib (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

Für den ergänzenden indirekten Vergleich hat sich Boehringer Ingelheim an denjenigen Endpunkten orientiert, die in der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nintedanib im Anwendungsgebiet der IPF 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 [40, 41].

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 [42, 43].

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 [40, 41]. 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 [44, 45]. 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 [41].

Bei IPF liegt die jährliche Inzidenz für eine akute Exazerbation bei etwa 5–15% der Patientinnen und Patienten. Nach 3 Jahren haben etwa 25% mindestens eine Exazerbation erlebt. Die Letalität bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten aufgrund von akuten Exazerbationen beträgt bis zu 50% [46]. Die IPF hat ohnehin eine schlechte Prognose, mit einem medianen Überleben von 2–3 Jahren ab Diagnose, aber eine akute Exazerbation markiert oft den Beginn einer raschen terminalen Phase [47-49].

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 [50]. 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 [51]. In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der Endpunkt „akute Exazerbation oder Tod“ bereits vom G-BA akzeptiert und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [52].

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-IPF)

In der Studie FIBRONEER®-IPF 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 IPF 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 [11, 41].

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®-IPF 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®-IPF 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 (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

In den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW wurde eine akute Exazerbation definiert als eine akute, klinisch bedeutsame respiratorische Verschlechterung die folgenden Kriterien erfüllt:

- Unerklärtes Neuauftreten oder Zunahme von Dyspnoe innerhalb der letzten 30 Tage
- Neue diffuse pulmonale Infiltrate auf dem Röntgenbild des Thorax und/oder neue mittels HRCT festgestellte parenchymale Anomalien nicht verursacht durch Pneumothorax oder Pleuraergüsse (neue Milchglasverschattungen) seit der letzten Visite
- Ausschluss von Infektionen gemäß üblicher klinischer Praxis oder mikrobiologischen Untersuchungen
- Ausschluss anderer möglicher Erklärungen gemäß üblicher klinischer Praxis, einschließlich Linksherzinsuffizienz, Lungenembolie und akuter Lungenschädigung

In den damaligen Nintedanib-IPF-Studien wurde die Definition akuter Exazerbationen nach Collard et al. 2007 verwendet, die auf einem inzwischen überholten Verständnis beruht und

eine akute respiratorische Verschlechterung aufgrund identifizierbarer Ursachen, wie Infektionen, ausschloss [10]. Die in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF verwendete Definition orientiert sich im Unterschied dazu an der aktuellen Definition von Collard et al. 2016, in der akute Exazerbationen auch bei Vorliegen eines bekannten auslösenden Faktors, einschließlich Infektionen, diagnostiziert werden [11]. Durch Infektionen ausgelöste Exazerbationen machen etwa 20% der akuten Exazerbationen aus, wobei die Rate saisonal auch deutlich höher liegen kann [42, 43].

Weitere Unterschiede in der Erhebung von akuten Exazerbationen in den Nintedanib-Studien im Vergleich zur Studie FIBRONEER®-IPF ergeben sich aus der Ereignisbewertung von Exazerbationen. In den INPULSIS®-Studien sowie in der Studie 1199.187 wurde die vom Prüfarzt erfasste akute Exazerbation durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (IAC) – bestehend aus drei ausgewiesenen Experten aus dem Bereich der Pneumologie mit Fachkenntnissen in der Behandlung der IPF – überprüft. Jedes aufgetretene Ereignis wurde einer der drei Kategorien *bestätigte Exazerbation*, *vermutete Exazerbation* oder *keine Exazerbation* zugeordnet. Die Bewertung durch die Mitglieder des IAC fand unabhängig voneinander auf Basis der vorliegenden Informationen statt:

- Narrative der SUE mit der Zusammenfassung des klinischen Verlaufs und den Symptomen
- einem spezifischen Fragebogen zur Adjudizierung akuter Exazerbationen (beinhaltend Laborparameter, Lungenfunktion und Bildgebung)
- Patientenprofil mit der Krankengeschichte, der Begleitmedikation und den berichteten UE
- zur Behandlung der Exazerbation der IPF verabreichte Behandlung.

Abweichende Einschätzungen wurden im Zuge eines Panel Meetings konsentiert oder per Mehrheitsbeschluss entschieden.

In der Studie TOMORROW wurde keine Adjudizierung von Exazerbationen durchgeführt [53].

In der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF wurden dagegen Ereignisse, die von dem Prüfarzt bzw. der Prüfärztin als akute Exazerbation diagnostiziert wurden, als *bestätigte Exazerbation* erfasst, sofern alle erforderlichen Kriterien erfüllt waren. Lag keine CT-Aufnahme vor, erfolgte die Einordnung als *vermutete Exazerbation*.

Die Erfassung akuter Exazerbationen unterscheidet sich zwischen den Studien hinsichtlich der medizinischen Diagnosekriterien und der in den Studien vorgenommenen Ereignisbewertung. Zudem sind die Kategorien „bestätigte“ bzw. „vermutete“ akute Exazerbation zwischen den Nintedanib-Studien und der Nerandomilast-Studie nicht deckungsgleich. Die detaillierte Operationalisierung der Endpunkte kann im Ergebnisteil Tabelle 4-107 (adjustierter indirekter Vergleich) entnommen werden. Die Vergleichbarkeit des Endpunktes „akute Exazerbation“ ist somit insbesondere zwischen den Nintedanib-Studien und der Nerandomilast-Studie deutlich eingeschränkt. Die für den ergänzenden indirekten Vergleich trotz der Limitationen aus

Transparenzgründen durchgeführten Analysen zum Endpunkt „akute Exazerbationen“ sind daher rein supplementärer Natur.

Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen

Patientenrelevanz

Neben akuten Exazerbationen wird bei Patientinnen und Patienten mit IPF 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®-IPF)

In der Studie FIBRONEER®-IPF 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 (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

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

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 [1]. Der G-BA hat den Endpunkt Gesamthospitalisierungen in unterschiedlichen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [54-56]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet der IPF bzw. ILD liegen entsprechende Bewertungen noch nicht vor.

Die IPF 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®-IPF)

Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung oder Tod“ wurde in der Studie FIBRONEER®-IPF 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 (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

Dieser Endpunkt wurde in den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW nicht erhoben.

Sauerstoffbedarf

Patientenrelevanz

Bei Betroffenen mit ILD stellt der Sauerstoffmangel bzw. die Hypoxämie ein häufiges Symptom dar, oft sogar in Ruhe [57]. 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®-IPF)

Der Sauerstoffbedarf wurde in der Studie FIBRONEER®-IPF 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®-IPF 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 (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

Dieser Endpunkt wurde in den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW nicht erhoben.

Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF)

Patientenrelevanz

Die IPF 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 IPF 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 [58]. 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).

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).

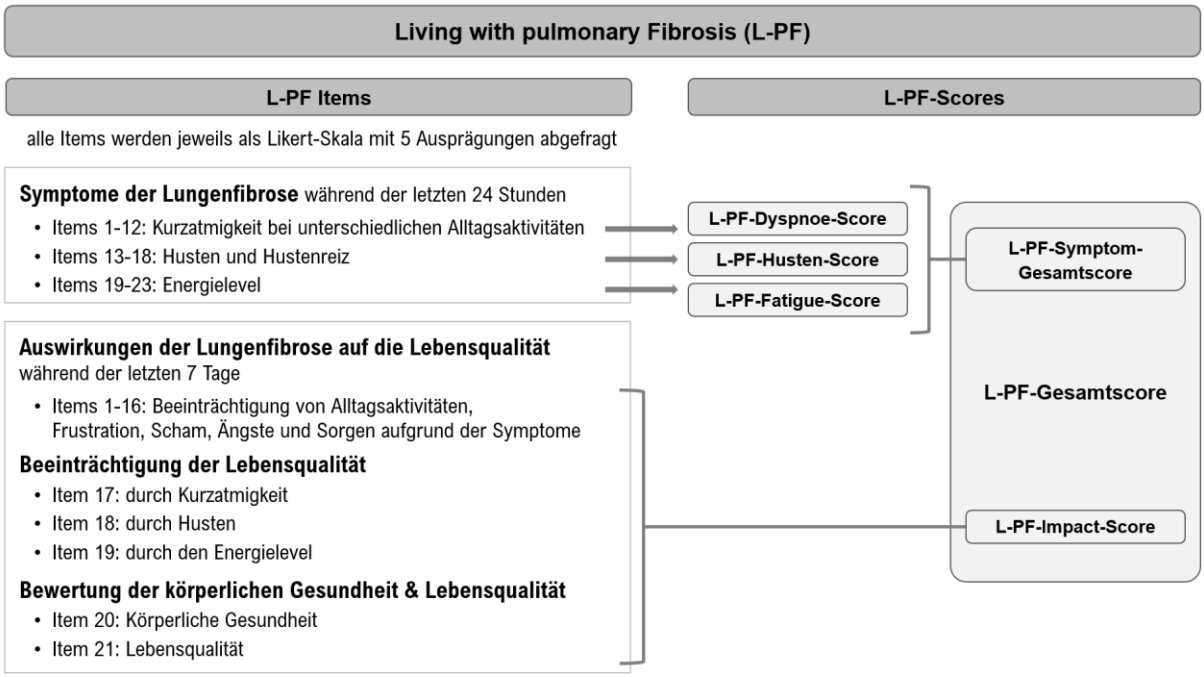


Abbildung 4: Items und Scores des L-PF-Fragebogens

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®-IPF)

In der Studien FIBRONEER®-IPF 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®-IPF 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, einschließlich bei Patientinnen und Patienten mit IPF [59]. Der Inhalt des Fragebogens, inklusive Items und Antwort-Skalen, wurde systematisch basierend auf qualitativer Evidenz entwickelt [60, 61]. Die Reliabilität und Validität des Fragebogens wurden bereits bei PPF-Patientinnen und Patienten untersucht [61, 62]. Untersuchungen zur Reliabilität, Validität sowie Sensitivität für Patientinnen und Patienten mit IPF erfolgten im Rahmen der Studie FIBRONEER®-IPF: Es konnte gezeigt werden, dass die Gesamt-Scores (L-PF-Symptom-Gesamtscore, L-PF-Impact-Score) sowie die einzelnen Symptom-Scores (Dyspnoe-/Husten-/Fatigue-Scores) reliabel sowie valide sind und zudem sensitiv auf Änderungen reagieren, sodass der Fragebogen insgesamt adäquate psychometrische Eigenschaften aufweist [63]. Die Ergebnisse sind konsistent zu denen bei Patientinnen und Patienten mit anderen progressiv fibrosierenden ILD-Formen [59].

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 (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

Dieser Endpunkt wurde in den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW nicht erhoben.

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

Patientenrelevanz

Neben dem L-PF wurden in der Studie FIBRONEER®-IPF die Schwere der Leitsymptome der IPF – 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 [64, 65].

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®-IPF)

In der Studie FIBRONEER®-IPF 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®-IPF 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 [66-68]. 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 [69].

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 (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

Dieser Endpunkt wurde in den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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 IPF ist eine schwere chronische Erkrankung, die mit zunehmender Dauer zu erheblichen Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betroffener Patientinnen und Patienten führt. 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 IPF nachgewiesen [70-72]. 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 IPF 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 [73-76]. 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. [77]).

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-IPF)

In der Studie FIBRONEER®-IPF 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®-IPF 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 [78]. 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 (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

In den Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 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 den Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 zu Woche 0 (Ausgangswert), 12, 24 und 52 bzw. Behandlungsende.

Die detaillierte Operationalisierung des Endpunkts kann dem Ergebnisteil Tabelle 4-111 (adjustierter indirekter Vergleich) entnommen werden. Sie war zu der Operationalisierung in der Nerandomilast-Studie gleichwertig.

In den Studien 1199.187 und TOMORROW 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 [61, 62]. 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®-IPF)

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 (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

Dieser Endpunkt wurde in den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW nicht erhoben.

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 patientenrelevanten 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®-IPF)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende UE-Auswertungen für die Studie FIBRONEER®-IPF 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 (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende UE-Auswertungen für die Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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

Die detaillierte Operationalisierung der Endpunkte kann Tabelle 4-116 bzw. Tabelle 4-121 (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 [79-82]. 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 [83].

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 [84]. Die Einstufung erfolgt auf einer Skala von 0 bis 3, wobei höhere Werte einen schlechteren Zustand widerspiegeln.

Operationalisierung und Validität

Angaben zu Nerandomilast (FIBRONEER®-IPF)

In der Studie FIBRONEER®-IPF 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®-IPF 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 [85-87]. 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 (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

Dieser Endpunkt wurde in den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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 [88]. Dabei wird die Schwere und die Veränderung von Suizidalität durch die Integration von Verhalten und Suizidgedanken bewertet [89].

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®-IPF)

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®-IPF 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 [89]. 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 [90].

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 (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187, TOMORROW)

Dieser Endpunkt wurde in den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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®-IPF

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

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

  Patientinnen und Patienten, die mit Nerandomilast 18 mg bzw. Placebo zweimal täglich, zusätzlich zu einer stabilen antifibrotischen Hintergrundtherapie 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) 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 werden 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 werden die Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer in der Randomisierung zugewiesenen Behandlung analysiert (Wirksamkeits-Endpunkte). Für das TS erfolgt 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 identisch zum FAS und TS ist (Abbildung 44).

4.2.5.2.3.1.2 Nintedanib Studien

Ergänzend wird ein adjustierter indirekter Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib durchgeführt. Mit den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW liegen hierfür vier geeignete RCT vor, in denen Nintedanib gegenüber BSC/Placebo verglichen wurde.

INPULSIS®-1 & INPULSIS®-2

Die herangezogenen Analysesets der Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 basierten 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

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

Studie INPULSIS®-1 erhielten zwei der randomisierten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer keine Dosis der Studienbehandlung, in der INPULSIS®-2 erhielten drei der randomisierten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer keine Dosis der Studienbehandlung (entsprechend 0,39% bzw. 0,54% des Randomised Set).

1199.187

Das herangezogene Analyseset der Studie 1199.187 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 Studie 1199.187 erhielten alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Das TS entspricht dem RS.

TOMORROW

Das herangezogene Analyseset der Studie TOMORROW basierte analog zur Präspezifikation im Studienprotokoll und Analyseplan auf dem RS (Wirksamkeits-Endpunkte) und dem TS (Sicherheits-Endpunkte). Von den 5 Armen werden die Studienarme Placebo sowie Nintedanib 150 mg 2-mal täglich in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Das RS umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten unabhängig davon, ob sie mit der Studienmedikation behandelt wurden oder nicht. Das TS umfasst alle Patientinnen und Patienten, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde. In der TOMORROW Studie wurden drei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer nicht behandelt.

4.2.5.2.3.2 Datenschnitte und Analysezeitpunkte

4.2.5.2.3.2.1 Nerandomilast Studie

FIBRONEER®-IPF

Entsprechend dem Studiendesign der Studie FIBRONEER®-IPF (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 (DBL1) vorgenommen. Vier Monate nach dem DBL1 absolvierte der letzte Studienteilnehmer seine Abschlussvisite und daraufhin wurde der finale Datenschnitt (DBL2) durchgeführt. 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

INPULSIS®-1 & INPULSIS®-2

Die primären Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in den Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 waren gemäß dem TSAP nach 52 Wochen geplant. Die Studien wurden beendet, sobald der letzte Studienteilnehmer die 52-wöchige Behandlung und die Nachbeobachtungsphase von 28 Tagen abgeschlossen hat. Auch Studienteilnehmer, die die Studien vorzeitig beendet hatten, wurden angehalten in den Studien zu verbleiben und alle Visiten bis zum Studienende zu besuchen.

1199.187

Die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und die der Sicherheitsendpunkte in der Studie 1199.187 war gemäß dem TSAP nach 24 Wochen geplant unter Verwendung der Daten der verblindeten Behandlungsphase. Für Patientinnen und Patienten, die die Studie vorher abbrachen, wurden die Follow-up Visiten mitberücksichtigt.

TOMORROW

Die Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in der Studie TOMORROW waren gemäß TSAP nach 52 Wochen geplant. Die Studienteilnehmer verblieben in der Studie, bis der letzte randomisierte Studienteilnehmer die gemäß Studienprotokoll vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte.

4.2.5.2.3.3 Analyse der Endpunkte im Dossier

4.2.5.2.3.3.1 Nerandomilast Studie

FIBRONEER®-IPF

In der eingeschlossenen Studie FIBRONEER®-IPF wurden Analysen für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß TSAP auf Basis des FAS der FIBRONEER®-IPF durchgeführt. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte auf Basis des TS der FIBRONEER®-IPF. 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 einen Interaktionsterm zwischen Behandlung 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 enthalten 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®-IPF) 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 dem kategorialen Einflussfaktor Behandlung 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 werden 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 werden 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 Sensitivitätsanalysen 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.

Zusätzlich wurden die Modelle mit dem jeweiligen kontinuierlichen Baseline Score adjustiert.

Unerwünschte Ereignisse und weitere Sicherheitsendpunkte

Unerwünschte Ereignisse werden als binäre Endpunkte analysiert, da die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar waren. Dafür werden 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) werden das RR und OR mittels 2x2-Kontingenztabellen berechnet und mit asymptotischen 2-seitigem 95%-Wald-KI und p-Wert, berechnet mittels 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 werden 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

INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, TOMORROW und 1199.187

Die Ergebnisse der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib bewerteten Metaanalyse [3] dienen als Grundlage für den ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.2.1). Die Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend der Änderungen der Modulvorlage erweitert.

Stetige Endpunkte

Zum Vergleich der Behandlungsarme bezüglich Veränderung vom Ausgangswert für EQ-5D VAS wurden gepoolte Analysen der Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 mittels MMRM geschätzt. Diese Modelle enthalten feste Effekte für Behandlung, Studie, Visite, Ausgangswert sowie Interaktionsterme zwischen Behandlung und Visite und Interaktionsterme zwischen Ausgangswert und Visite. Für die Veränderung vom Ausgangswert wurden adjustierte MWD mit zugehörigem zweiseitigem 95%-KI und p-Wert berechnet und zu Woche 52 dargestellt.

Ereigniszeit-Endpunkte

Zum Vergleich der Behandlungsarme bezüglich Ereigniszeitendpunkten wurde eine Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode durchgeführt. In die Metaanalyse gingen die studienindividuellen geschätzten Schätzer aus den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW ein. Die Hazard Ratios wurden in jeder Studie mittels Cox-Proportional-Hazards-Regression geschätzt. Diese Modelle umfassten Effekte für Behandlung, Geschlecht, Alter und Größe. In der TOMORROW Studie wurde zusätzlich auf Region adjustiert und nicht adjudizierte akute Exazerbationen herangezogen.

Die Schätzung des Hazard Ratios sowie des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls erfolgte auf Basis der Cox-Regression, während der p-Wert zur Beurteilung des Behandlungseffektes mittels eines Log-Rank-Tests berechnet wurde.

Unerwünschte Ereignisse

Für unerwünschte Ereignisse werden jeweils für beide Behandlungsarme die Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie die Anzahl und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis dargestellt.

Zum Vergleich der Behandlungsarme bezüglich unerwünschter Ereignisse wurde eine Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode durchgeführt. In die Metaanalyse gingen die studienindividuellen geschätzten Schätzer aus den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW ein. Für den Behandlungseffekt wurden RRs mit asymptotischen Konfidenzintervallen berechnet. Die p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test bestimmt. Lediglich ein Teil der aus dem Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib übernommenen p-Werte, unter anderem zur Studie TOMORROW, waren mit unbedingtem exakten Test (CSZ Methode) berechnet worden [91].

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.

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

[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.

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 IPF genau eine RCT vor und somit entfällt die Notwendigkeit für eine metaanalytische Zusammenfassung.

Nintedanib Studien

Für Nintedanib liegen im Anwendungsgebiet der IPF vier RCT vor: INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW. Diese wurden in der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in IPF quantitativ zusammengefasst und vom G-BA zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Die Studien für Nintedanib wurden hinsichtlich zentraler Designparameter sowie der Definition und Operationalisierung der Endpunkte als ausreichend homogen bewertet, um eine gemeinsame quantitative Analyse zu ermöglichen. Potenzielle klinische und statistische Heterogenität wurde systematisch geprüft und im Rahmen der Evidenzsynthese diskutiert. Es werden die Ergebnisse dieser im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib bewerteten Metaanalyse herangezogen.

Diese Metaanalysen zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib wurden durch zusätzliche Auswertungen ergänzt. Dabei wurden der Endpunkt „akute Exazerbationen“ sowie weitere Analysen zu unerwünschten Ereignissen berücksichtigt. Um ein konsistentes methodisches

[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.

Vorgehen sicherzustellen, wurden diese Auswertungen entsprechend der Methodik der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib durchgeführt.

Eine Beschreibung der verwendeten statistischen Methoden zur Quantifizierung der Effekte pro Endpunkt findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.3.2.

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®-IPF 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®-IPF durchgeführt und berichtet, in welchen Patientinnen und Patienten, die eine Lungentransplantation erhielten, nicht zensiert wurden.

Es wurden keine weiteren Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da umfangreiche Sensitivitäts-analysen 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®-IPF**
Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)	●
Geschlecht (männlich; weiblich)	●
FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) (≤70%; >70%)	●
Region (Europa; Asien; Kanada und USA; Rest der Welt)	○
Antifibrotische Hintergrundtherapie zum Ausgangswert (Nintedanib; Pirfenidon)	●
●: a priori definierte Subgruppe ○: post-hoc definierte Subgruppe Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Analysierte Subgruppen in der Studie FIBRONEER®-IPF

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

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

Der Stratifikationsfaktor antifibrotische Behandlung (antifibrotische Hintergrundtherapie; keine antifibrotische Hintergrundtherapie) wird nicht betrachtet, da die gesamte Studienpopulation auf Basis des Stratifikationsfaktors in zwei Teilpopulationen (Patientinnen und Patienten mit einer antifibrotischen Hintergrundtherapie; Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie) aufgeteilt wird. Eine Subgruppenanalyse dieses Merkmals ist demnach hinfällig.

Analysierte Subgruppen im indirekten Vergleich zu Nintedanib

Im indirekten Vergleich wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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 werden 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 wird.

Für identifizierte mögliche Effektmodifikationen wird 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

[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.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für 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-*

[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.

Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die 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 "Therapie nach ärztlicher Maßgabe" (mit den als geeignet erachteten Komparatoren Nintedanib oder Pirfenidon) aus der Studie FIBRONEER®-IPF 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®-IPF und auf der Seite von Nintedanib aus den vier Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW, deren im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib bewertete Metaanalyse in den indirekten Vergleich eingeht (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Damit ergab sich folgendes Schema:

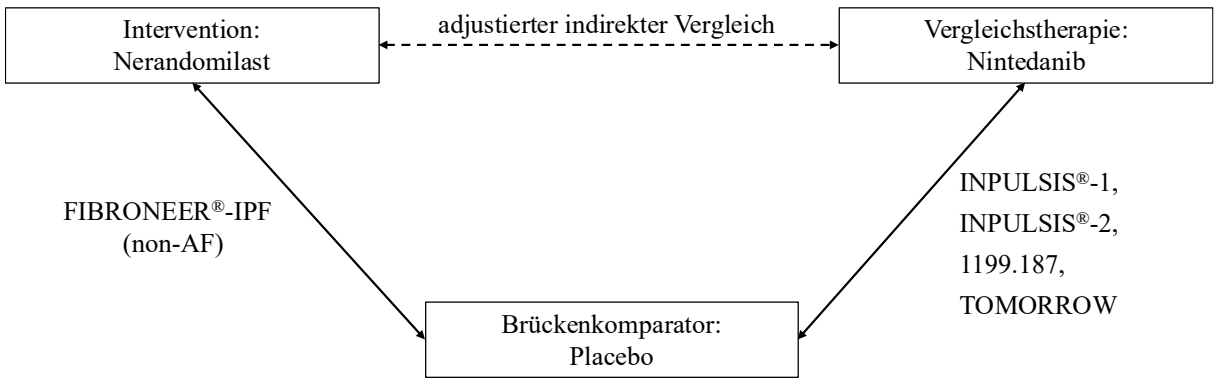


Abbildung 5: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Brückenkomparator

Die eingeschlossenen Studien – FIBRONEER®-IPF zu Nerandomilast und INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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®-IPF zu Nerandomilast und INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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 und 4.3.2.1.2.1.2, die Bewertung der Ähnlichkeit erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.3.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib wurden die Nintedanib-Studien in einer Metaanalyse zusammengefasst und bewertet. Die Methodik wird in Abschnitt 4.2.5.3 näher beschrieben. Für den indirekten Vergleich dient die nutzenbewertete Metaanalyse der Nintedanib-Studien als Grundlage.

Methodik des indirekten Vergleichs

Der Vergleich von Nerandomilast + BSC gegenüber Nintedanib + BSC erfolgt anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher [92]. 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.

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®-ILD	Abweichende Patientenpopulation (progressive pulmonale Fibrose)
1305-0012	Zu kurze Studiendauer (16 Wochen)
1305-0013	Zu kurze Studiendauer (12 Wochen, danach einarmig)
FIBRONEER®-SARD	Abweichende Patientenpopulation (andere ILD) Keine Studienergebnisse (laufende Studie)
CONQUEST	Abweichende Patientenpopulation (andere ILD) Falscher Komparator (Behandlung mit Nintedanib und Pirfenidon 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.

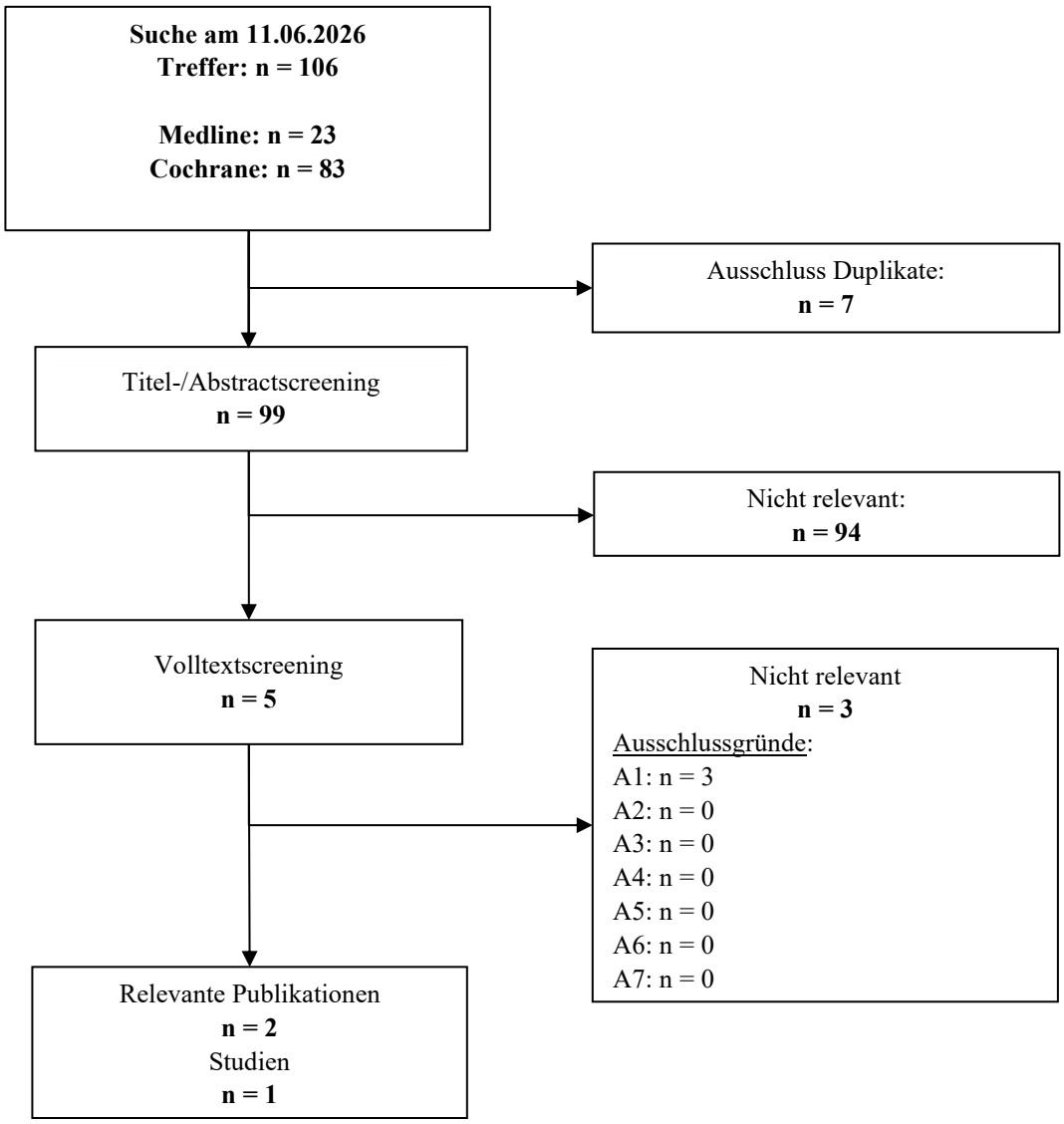


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 wurde drei Publikationen ausgeschlossen, somit verblieben zwei 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®-IPF	ClinicalTrials.gov (NCT05321069) [93] EU-CTR (2022-001091-34) [94]	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®-IPF	ja	ja	nein	ja [95]	ja [93, 94]	ja [96, 97]

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 IPF gemäß den in Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-3 festgelegten Kriterien die dreiarmige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III Studie FIBRONEER®-IPF identifizieren. In der Studie FIBRONEER®-IPF wurden die erwachsenen Patientinnen und Patienten mit IPF nach antifibrotischer Hintergrundbehandlung (antifibrotische Hintergrundtherapie vs. keine antifibrotische Hintergrundtherapie) stratifiziert. Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie mit Nintedanib oder Pirfenidon 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®-IPF	dreiarmig, randomisiert (1:1:1), doppelblind, placebo-kontrolliert, multizentrisch, multinational, Phase III	Erwachsene (≥40 Jahre) mit IPF-Diagnose nach ATS/ERS/JRS/ ALAT-Richtlinien bestätigt durch den Prüfarzt oder die Prüfärztin auf Basis einer HRCT oder einer Lungenbiopsie oder transbronchialen Lungen-Kryobiopsie und einem „UIP“ oder „wahrscheinlich UIP“ HRCT-Muster, das mit der klinischen IPF übereinstimmt und zentral überprüft wurde: • „unbestimmter“ HRCT-Befund bei klinischer IPF bestätigt durch eine frühere Lungenbiopsie oder Kryobiopsie mit „UIP“ oder „wahrscheinlicher UIP“ • „Alternativer Diagnose“ bei klinischer IPF bestätigt durch eine	Nerandomilast 9 mg[a]: 2x täglich, per os N=392 Nerandomilast 18 mg[a]: 2x täglich, per os N=392, davon AF-Hintergrund (N=305) Placebo[a]: 2x täglich, per os N=393, davon AF-Hintergrund (N=306)	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 109 Wochen in der Studie verbleiben) Nachbeobachtung: 7 Tage Main Analyse zu DBL1: 03. September 2024 (Datenschnitt zum 16. August 2024) Finale Analyse zu DBL2: 03. Februar 2025	Durchgeführt in 332 Studienzentren in 36 Ländern (Nordamerika, Südamerika, Europa, Afrika, Asien, Mittlerer Osten & Ozeanien) 06. Oktober 2022 bis 17. Dezember 2024	Primärer Endpunkt: • Veränderung der FVC [ml] Key-sekundärer Endpunkt: • Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation, ersten respiratorisch-bedingten

	frühere Lungenbiopsie oder Kryobiopsie mit „UIP“	(Datenschnitt zum 28. Januar 2025)	Hospitalisierung oder Tod <u>Weitere patientenrelevante 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 (AF-Hintergrund)**	**Placebo (AF-Hintergrund)**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
FIBRONEER®-IPF	Nerandomilast 18 mg 2x täglich, per os zusätzlich zu Nintedanib	Placebo 2x täglich, per os zusätzlich zu Nintedanib	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 oder Pirfenidon als Hintergrundtherapie sollten erst die Studienmedikation einnehmen, gefolgt von Nintedanib oder Pirfenidon. Eine vergessene Dosis sollte übersprungen werden, wenn bis zur nächsten Dosiseinnahme weniger als acht Stunden liegen.
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®-IPF

Bei der Studie FIBRONEER®-IPF 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 IPF.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren, mit einer ärztlich diagnostizierten IPF. Weitere Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) von ≥25-<90% des Sollwertes, eine FVC von ≥45% des Sollwertes bei Studienbeginn sowie das Vorliegen einer HRCT-Aufnahme der Brust innerhalb von zwölf Monaten vor Zeitpunkt der Randomisierung.

An der Studie FIBRONEER®-IPF konnten Patientinnen und Patienten mit oder ohne bestehende antifibrotische Therapie teilnehmen. Entweder mussten die Patientinnen und Patienten seit mindestens zwölf Wochen eine stabile antifibrotische Hintergrundtherapie mit Nintedanib oder Pirfenidon erhalten, mit der Absicht, diese Therapie fortzuführen, oder seit mindestens acht Wochen keine antifibrotische Hintergrundtherapie erhalten, ohne die Absicht eine solche Therapie zu beginnen. Es wurden 1.177 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme 9 mg Nerandomilast, 18 mg Nerandomilast[24] bzw. Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Patientinnen und Patienten mit antifibrotischer Behandlung (antifibrotische Behandlung vs. keine antifibrotische Behandlung). Eine bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie mit Nintedanib erhielten 44%, mit Pirfenidon 34% 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).

[24] Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich die Dosierung 18 mg zur Bewertung herangezogen.

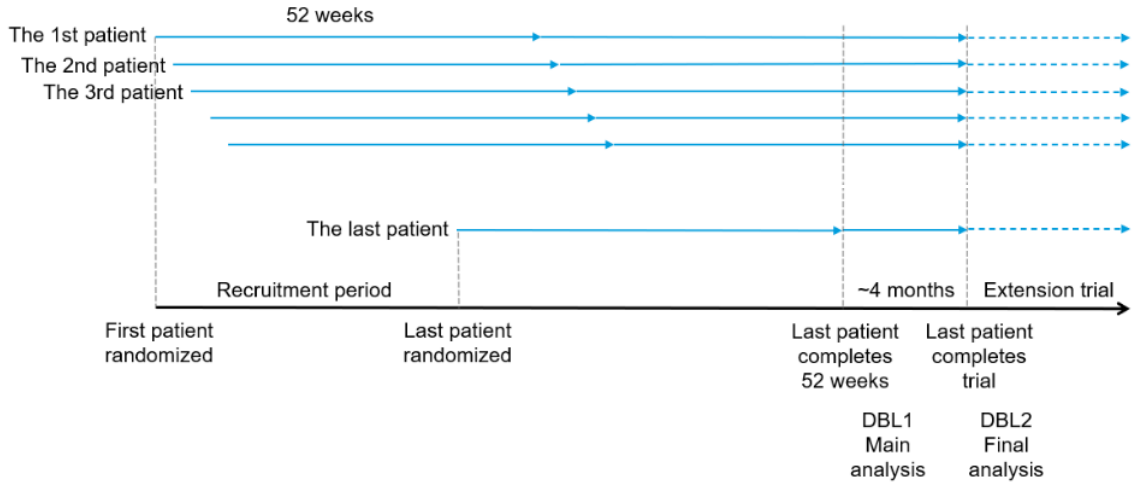


Abbildung 7: Studiendesign der Studie FIBRONEER®-IPF
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 hatte, 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 oder Pirfenidon als Hintergrundtherapie sollten zuerst die Studienmedikation einnehmen, gefolgt von Nintedanib oder Pirfenidon. 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. Gesamt-studiendauer) 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 Oktober 2022 bis Dezember 2024 statt und wurde in 332 Studienzentren in 36 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®-IPF

Die Beschreibung der Patientencharakteristika erfolgt in diesem Abschnitt für Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie. Die Behandlungsarme (Nerandomilast und Placebo) der Studie waren hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika insgesamt vergleichbar.

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

Studie	**FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)**	
Gruppe	**18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)**	**Placebo (AF-Hintergrund)**
N[a]	**N=305**	**N=306**
Demografie		
Geschlecht (n (%))		
männlich	255 (83,6)	269 (87,9)
weiblich	50 (16,4)	37 (12,1)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	70,3 (7,6)	69,6 (7,3)
Alter, n (%)		
<65 Jahre	63 (20,7)	69 (22,5)
≥65 Jahre	242 (79,3)	237 (77,5)
Körpergewicht (kg)		
MW (SD)	77,53 (13,89)	78,43 (14,47)
Körpergewicht, n (%)		
<65 kg	57 (18,7)	51 (16,7)
≥65 kg	248 (81,3)	255 (83,3)
BMI (kg/m^2)		
MW (SD)	26,637 (3,857)	26,555 (3,810)
Region (n (%))		
Europa	136 (44,6)	136 (44,4)
Asien	79 (25,9)	72 (23,5)
Kanada und USA	56 (18,4)	75 (24,5)

Studie	**FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)**	
Gruppe	**18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)**	**Placebo (AF-Hintergrund)**
N[a]	**N=305**	**N=306**
Rest der Welt	34 (11,1)	23 (7,5)
Raucherstatus (n (%))		
Nichtraucher	80 (26,2)	90 (29,4)
Ex-Raucher	216 (70,8)	214 (69,9)
Raucher	9 (3,0)	2 (0,7)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
FVC-Ausgangswert		
ml, MW (SD)	2.846,2 (752,1)	2.872,6 (781,4)
% des Sollwertes, MW (SD)	77,39 (16,14)	75,95 (17,72)
FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) (n (%))		
≤70%	112 (36,7)	109 (35,6)
>70%	193 (63,3)	197 (64,4)
DL_{CO} (% des Sollwertes)		
n; MW (SD)	304; 49,92 (17,00)	305; 48,97 (15,26)
Sauerstoffsättigung via Pulsoxymetrie (%)		
n; MW (SD)	304; 96,09 (1,99)	305; 96,09 (1,91)
Zeit seit IPF-Diagnose (Jahre)		
MW (SD)	3,79 (2,65)	3,74 (2,59)
Zeit seit der IPF-Diagnose, n (%)		
≤1 Jahr	29 (9,5)	34 (11,1)
>1 Jahr bis ≤3 Jahre	110 (36,1)	106 (34,6)
>3 Jahre bis ≤5 Jahre	88 (28,9)	85 (27,8)
>5 Jahre	78 (25,6)	81 (26,5)
Antifibrotische Hintergrundtherapie zum Ausgangswert (n (%))		
Nintedanib	178 (58,4)	173 (56,5)
Pirfenidon	127 (41,6)	133 (43,5)
Emphysem im HRCT (n (%))		
ja	36 (11,8)	35 (11,4)
nein	269 (88,2)	271 (88,6)
Zusätzlicher Sauerstoffbedarf zum Ausgangswert (n (%))		
ja	76 (24,9)	73 (23,9)
nein	227 (74,4)	229 (74,8)
fehlend	2 (0,7)	4 (1,3)

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Der Anteil der Studienabbrecher mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie lag bis Woche 52 im Nerandomilast-Arm bei 8,2%, im Vergleich dazu lag der Anteil an Studienabbrecher im Placebo-Arm bei 8,5%. Während der Gesamtstudiendauer betrug der Anteil an Studienabbrecher im Nerandomilast-Arm 15,4% und im Placebo-Arm 14,7%.

Der Anteil an Therapieabbrecher mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie betrug bis Woche 52 im Nerandomilast-Arm 22,0% und im Placebo-Arm 18,3%. Während der Gesamtstudiendauer lag der Anteil bei 26,2% im Nerandomilast-Arm und bei 25,5% 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®-IPF

Studie	**FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)**	
Gruppe	**18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)**	**Placebo (AF-Hintergrund)**
N[a]	**N=305**	**N=306**
Studienabbrecher (inkl. Todesfälle) (n (%))		
bis Woche 52	25 (8,2)	26 (8,5)
Gesamtstudiendauer	47 (15,4)	45 (14,7)
Therapieabbrecher (n (%))		
bis Woche 52	67 (22,0)	56 (18,3)
Gesamtstudiendauer	80 (26,2)	78 (25,5)

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®-IPF

Studie	**FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)**	
Gruppe	**18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)**	**Placebo (AF-Hintergrund)**
N[a]	**N=305**	**N=306**
Behandlungsdauer (Monate)		
MW (SD)	14,41 (5,47)	14,85 (5,03)
Median (Min-Max)	16,5 (0,2-22,0)	16,5 (0,0-21,1)
Beobachtungsdauer (Monate)		
MW (SD)	16,31 (3,27)	16,42 (3,24)
Median (Min-Max)	17,0 (1,0-25,0)	17,0 (1,6-21,3)

Studie	FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)
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®-IPF

Eignung der Studie FIBRONEER®-IPF 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 „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ (mit den als geeignet erachteten Komparatoren Nintedanib oder Pirfenidon) im Anwendungsgebiet IPF (Abschnitt 4.2.1).

Darüber hinaus kommen entsprechend der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom Januar 2023 im Anwendungsgebiet der IPF empfohlene nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (z.B. Langzeit-Sauerstofftherapie, physikalische Therapie, pulmonale Rehabilitation) grundsätzlich in Frage [1]. 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 IPF 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 vorausgesetzt wird.

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

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

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

Patientinnen und Patienten mit immunmodulatorischer Medikation zur Behandlung respiratorischer oder pulmonaler Ursachen konnten nicht an der Studie teilnehmen, und eine solche Behandlung konnte auch nicht während der Studie begonnen werden. Davon ausgenommen war die Behandlung mit Glukokortikosteroiden bis zu einer Dosis von 15 mg

Prednison (äquivalent) täglich. 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 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.

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

Zusammenfassend sieht Boehringer Ingelheim die Anforderungen des G-BA hinsichtlich einer adäquaten Umsetzung der zVT für Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF als erfüllt an und stellt im Ergebnisteil zum Abschnitt 4.3.1.3 die Studienergebnisse für Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer 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®-IPF

Die in den Studien verwendeten Kriterien zur Diagnostik und Behandlung der IPF entsprechen den Empfehlungen der ATS/ERS/JRS/ALAT-Richtlinien, die auch im deutschen Versorgungsalltag zur Anwendung kommen [24]. Das Durchschnittsalter bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF lag bei ca. 70 Jahren und spiegelt die Altersverteilung in Deutschland gut wider (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Entsprechend der höheren Prävalenz der IPF bei Männern, nahmen an der Studie FIBRONEER®-IPF mehr Patienten als Patientinnen teil.

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

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®-IPF beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zur bewertungsrelevanten Population einzuordnen.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie FIBRONEER®-IPF 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: Patient	Verblindung: Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Nerandomilast in erwachsenen Patienten mit IPF 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

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

antifibrotische Hintergrundtherapie). 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.

Der Patientenfluss der Studie FIBRONEER®-IPF 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®-IPF (AF-Hintergrund)
Endpunkt	
Mortalität	
Gesamtmortalität	
Gesamtmortalität	ja
Morbidität	
Forcierte Vitalkapazität (FVC)	
FVC-Veränderung	ja

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Nerandomilast
	FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)
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
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

Studie	Nerandomilast FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)
Nebenwirkungen	
Gesamtraten UE	
UE jeglichen Schweregrades	
UE jeglichen Schweregrades	ja
UE jeglichen Schweregrades unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	ja
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®-IPF	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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF 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®-IPF 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 zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigt sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 4-23 und Abbildung 8). Die Behandlung mit Nerandomilast war im Vergleich zu Placebo mit einer relativen Risikoreduktion von etwa 19% assoziiert (HR [95%-KI]: 0,81 [0,47; 1,40]).

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

Endpunkt / Studie	**18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)**	**Placebo (AF-Hintergrund)**	**Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**HR [95%-KI]; p-Wert[a]**
Gesamtmortalität			
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache			
FIBRONEER®-IPF	23/305 (7,5)	30/306 (9,8)	0,81 [0,47; 1,40]; 0,4481

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variablen Behandlung 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.

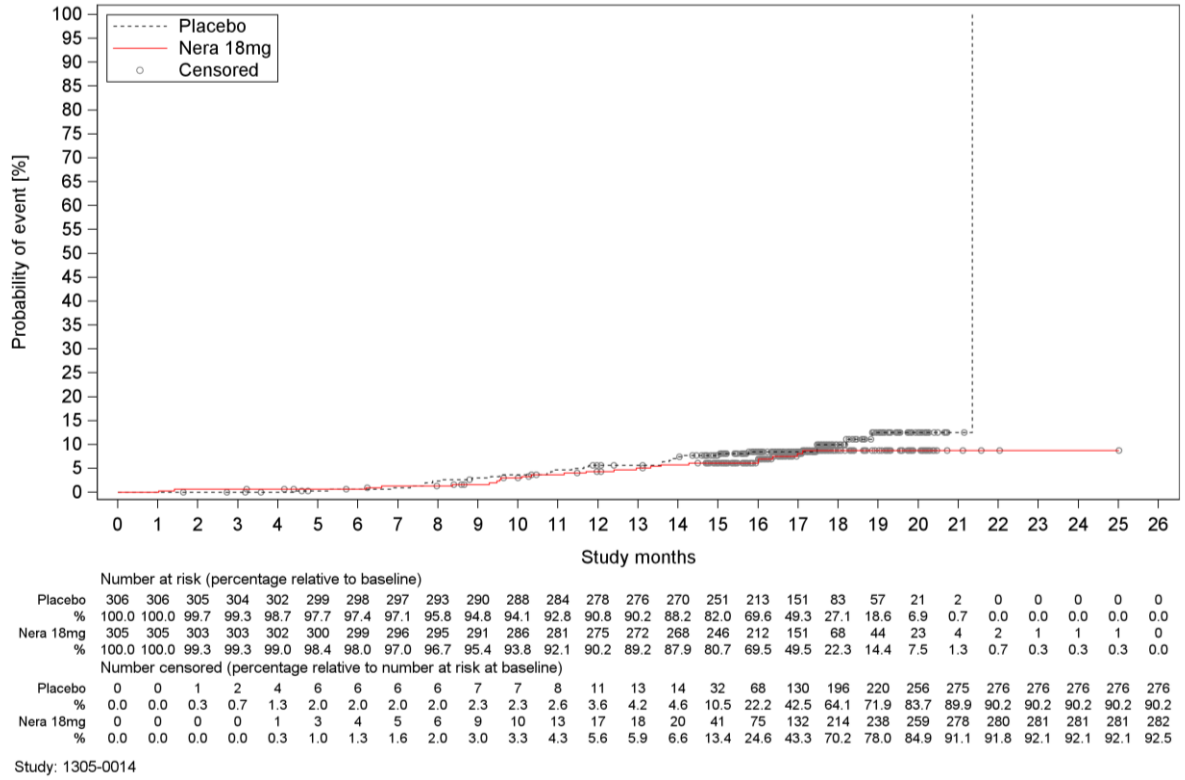


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität aus FIBRONEER®-IPF

Zusätzlich wurde eine ergänzende Sensitivitätsanalyse zur Gesamtmortalität durchgeführt, in der – im Gegensatz zur Prä-Spezifikation in der Hauptanalyse – Lungentransplantationen nicht zensiert wurden. In der Analyse zeigt sich keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-24).

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 14 Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie eine Lungentransplantation; davon 6 (2,0%) im Nerandomilast-Arm und 8 (2,6%) im Placebo-Arm.

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

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-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®-IPF	23/305 (7,5)	30/306 (9,8)	0,81 [0,47; 1,39]; 0,4448

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variablen Behandlung 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 IPF 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®-IPF	FVC-Veränderung **Operationalisierung:** Die *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®-IPF. **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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF 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®-IPF 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 antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-27). Die Patientinnen und Patienten haben unter der Behandlung mit Nerandomilast (AF-Hintergrund) eine weniger starke mittlere Veränderung (FVC-Abnahme) als unter Placebo (AF-Hintergrund) (siehe Tabelle 4-27).

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

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)		Placebo (AF-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®-IPF	263/304 (86,5)	-115,1 [-145,4; -84,8]	255/304 (83,9)	-185,8 [-216,3; -155,2]	70,7 [27,7; 113,7]; **0,0013**
Woche 64					
FIBRONEER®-IPF	238/304 (78,3)	-150,8 [-186,6; -115,1]	241/304 (79,3)	-216,7 [-252,5; -180,9]	65,9 [15,3; 116,5]; **0,0108**

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, 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.

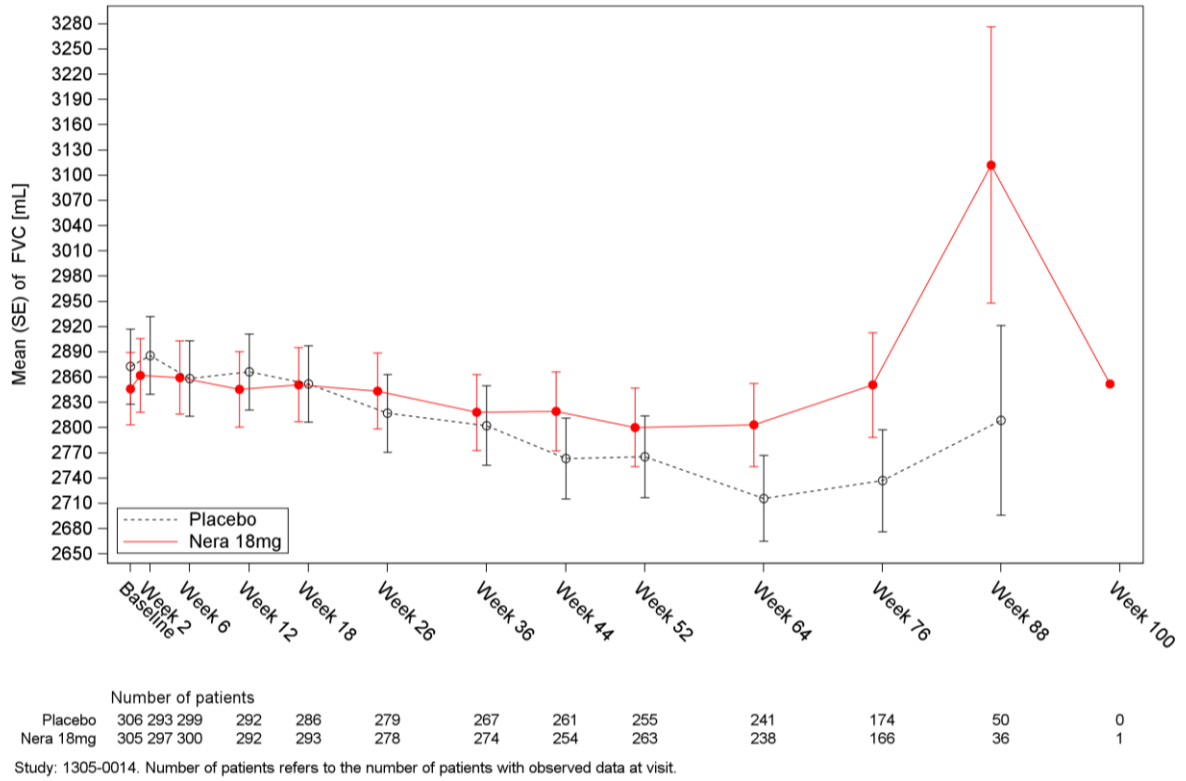


Abbildung 9: Verlaufskurve zum Endpunkt FVC-Veränderung aus FIBRONEER®-IPF

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 IPF 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®-IPF	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 IPF vereinbar ist - Verschlechterung kann nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder Volumen¬überladung erklärt werden. 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 „IPF 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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF 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®-IPF 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 zum Endpunkt „akute Exazerbationen“ zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-30, Abbildung 10 und Abbildung 11).

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

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-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®-IPF	39/305 (12,8)	44/306 (14,4)	0,92 [0,60; 1,42]; 0,7172
Akute Exazerbation oder Tod			
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache			
FIBRONEER®-IPF	42/305 (13,8)	47/306 (15,4)	0,94 [0,62; 1,42]; 0,7540
Endpunktkomponenten			
Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation			
FIBRONEER®-IPF	23/305 (7,5)	26/306 (8,5)	0,92 [0,53; 1,62]; 0,7848
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation			
FIBRONEER®-IPF	29/305 (9,5)	30/306 (9,8)	1,01 [0,60; 1,68]; 0,9766
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache			
siehe Tabelle 4-23			

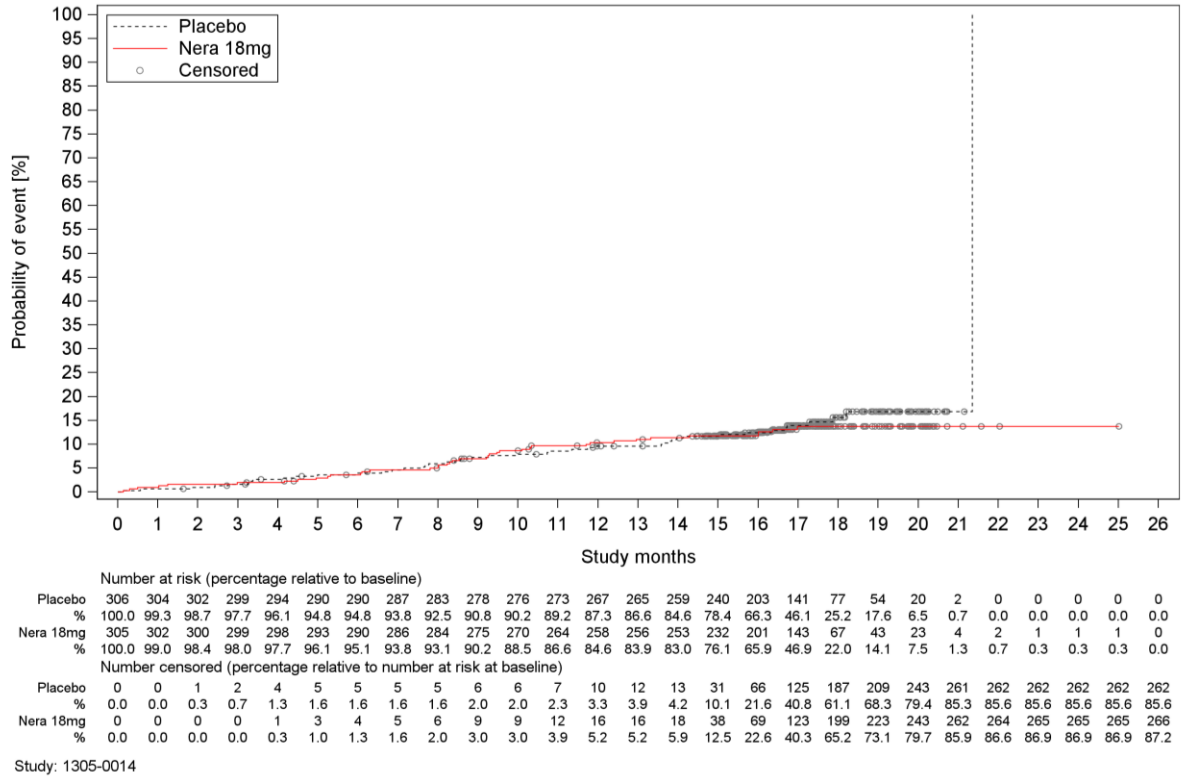
a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variablen Behandlung sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes).

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)

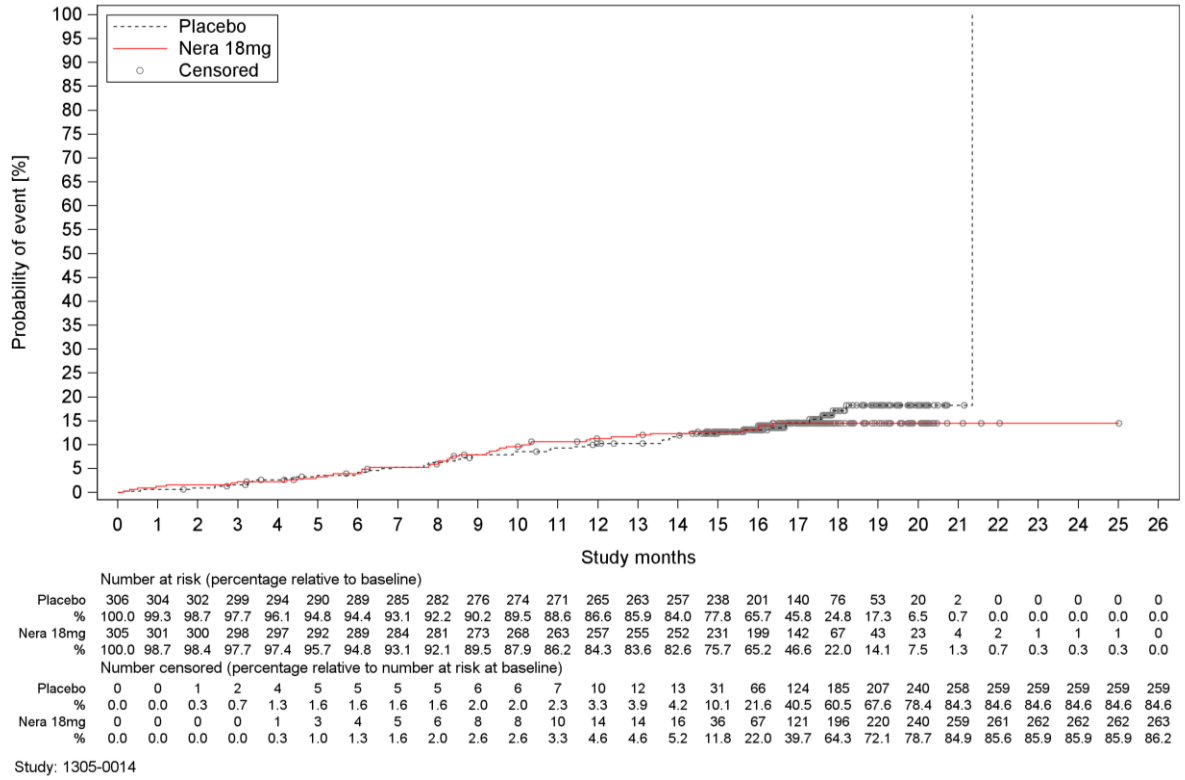
Placebo	306	304	302	299	294	290	290	287	283	278	276	273	267	265	259	240	203	141	77	54	20	2	0	0	0	0	0
%	100.0	99.3	98.7	97.7	96.1	94.8	94.8	93.8	92.5	90.8	90.2	89.2	87.3	86.6	84.6	78.4	66.3	46.1	25.2	17.6	6.5	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Nera 18mg	305	302	300	299	298	293	290	286	284	275	270	264	258	256	253	232	201	143	67	43	23	4	2	1	1	1	0
%	100.0	99.0	98.4	98.0	97.7	96.1	95.1	93.8	93.1	90.2	88.5	86.6	84.6	83.9	83.0	76.1	65.9	46.9	22.0	14.1	7.5	1.3	0.7	0.3	0.3	0.3	0.0

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

Placebo	0	0	1	2	4	5	5	5	5	6	6	7	10	12	13	31	66	125	187	209	243	261	262	262	262	262	262
%	0.0	0.0	0.3	0.7	1.3	1.6	1.6	1.6	1.6	2.0	2.0	2.3	3.3	3.9	4.2	10.1	21.6	40.8	61.1	68.3	79.4	85.3	85.6	85.6	85.6	85.6	85.6
Nera 18mg	0	0	0	0	1	3	4	5	6	9	9	12	16	16	18	38	69	123	199	223	243	262	264	265	265	265	266
%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	1.0	1.3	1.6	2.0	3.0	3.0	3.9	5.2	5.2	5.9	12.5	22.6	40.3	65.2	73.1	79.7	85.9	86.6	86.9	86.9	86.9	87.2

Study: 1305-0014

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



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	306	304	302	299	294	290	289	285	282	276	274	271	265	263	257	238	201	140	76	53	20	2	0	0	0	0	0
%	100.0	99.3	98.7	97.7	96.1	94.8	94.4	93.1	92.2	90.2	89.5	88.6	86.6	85.9	84.0	77.8	65.7	45.8	24.8	17.3	6.5	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Nera 18mg	305	301	300	298	297	292	289	284	281	273	268	263	257	255	252	231	199	142	67	43	23	4	2	1	1	1	0
%	100.0	98.7	98.4	97.7	97.4	95.7	94.8	93.1	92.1	89.5	87.9	86.2	84.3	83.6	82.6	75.7	65.2	46.6	22.0	14.1	7.5	1.3	0.7	0.3	0.3	0.3	0.0

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

Placebo	0	0	1	2	4	5	5	5	5	6	6	7	10	12	13	31	66	124	185	207	240	258	259	259	259	259	259
%	0.0	0.0	0.3	0.7	1.3	1.6	1.6	1.6	1.6	2.0	2.0	2.3	3.3	3.9	4.2	10.1	21.6	40.5	60.5	67.6	78.4	84.3	84.6	84.6	84.6	84.6	84.6
Nera 18mg	0	0	0	0	1	3	4	5	6	8	8	10	14	14	16	36	67	121	196	220	240	259	261	262	262	262	263
%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	1.0	1.3	1.6	2.0	2.6	2.6	3.3	4.6	4.6	5.2	11.8	22.0	39.7	64.3	72.1	78.7	84.9	85.6	85.9	85.9	85.9	86.2

Study: 1305-0014

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

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 keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-31).

[27] Im gesamten Studienverlauf erhielten 14 Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie eine Lungentransplantation; davon 6 (2,0%) im Nerandomilast-Arm und 8 (2,6%) im Placebo-Arm.

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

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-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®-IPF	39/305 (12,8)	44/306 (14,4)	0,92 [0,60; 1,42]; 0,7153
Akute Exazerbation oder Tod (Sensitivitätsanalyse)			
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache (keine Zensierung bei Lungentransplantation)			
FIBRONEER®-IPF	42/305 (13,8)	47/306 (15,4)	0,94 [0,62; 1,42]; 0,7551

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variablen Behandlung 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 den Endpunktkomponenten der Sensitivitätsanalyse sowie alle Kaplan-Meier Plots zu den 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 IPF 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®-IPF	<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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF 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®-IPF 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 antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-34).

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

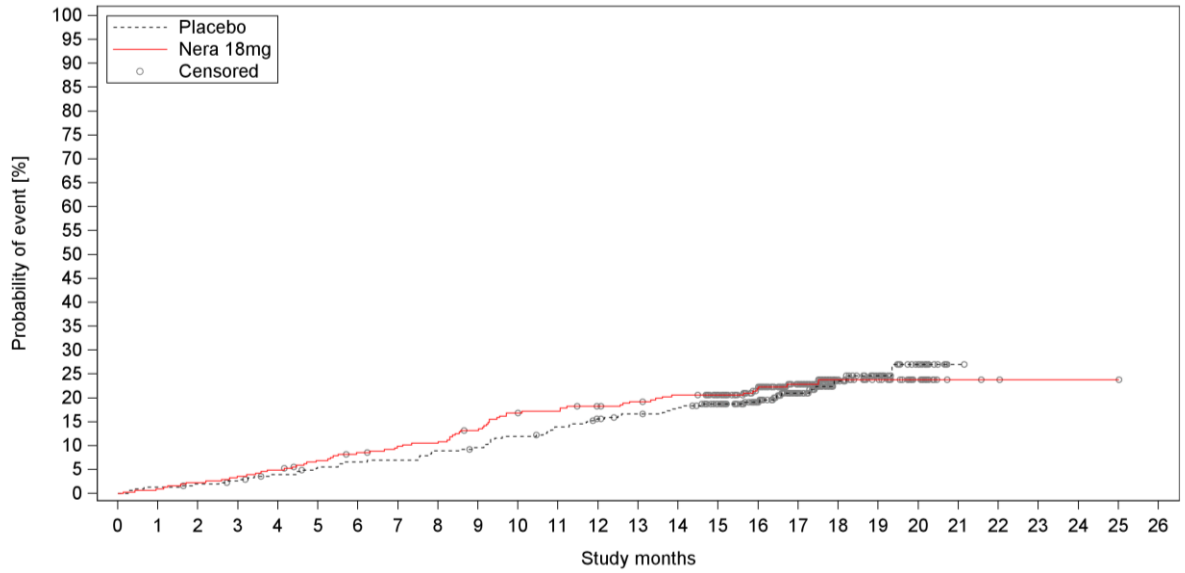
Endpunkt / Studie	**18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)**	**Placebo (AF-Hintergrund)**	**Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**HR [95%-KI]; p-Wert[a]**
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod			
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache			
FIBRONEER®-IPF	68/305 (22,3)	66/306 (21,6)	1,14 [0,81; 1,60]; 0,4568
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®-IPF	74/305 (24,3)	71/306 (23,2)	1,15 [0,83; 1,59]; 0,4095
Endpunktkomponenten			
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung			
FIBRONEER®-IPF	61/305 (20,0)	55/306 (18,0)	1,22 [0,84; 1,75]; 0,2954
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 der kategorialen Variablen Behandlung 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	306	302	299	296	290	284	281	280	274	271	264	257	249	244	239	221	186	128	67	46	18	1	0	0	0	0	0
%	100.0	98.7	97.7	96.7	94.8	92.8	91.8	91.5	89.5	88.6	86.3	84.0	81.4	79.7	78.1	72.2	60.8	41.8	21.9	15.0	5.9	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Nera 18mg	305	302	298	294	290	282	276	271	269	260	249	247	240	236	230	211	181	127	54	35	18	3	2	1	1	1	0
%	100.0	99.0	97.7	96.4	95.1	92.5	90.5	88.9	88.2	85.2	81.6	81.0	78.7	77.4	75.4	69.2	59.3	41.6	17.7	11.5	5.9	1.0	0.7	0.3	0.3	0.3	0.0

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

Placebo	0	0	1	2	4	5	5	5	5	6	6	7	10	12	13	29	63	117	175	195	222	239	240	240	240	240	240
%	0.0	0.0	0.3	0.7	1.3	1.6	1.6	1.6	1.6	2.0	2.0	2.3	3.3	3.9	4.2	9.5	20.6	38.2	57.2	63.7	72.5	78.1	78.4	78.4	78.4	78.4	78.4
Nera 18mg	0	0	0	0	0	2	3	4	4	5	5	6	10	11	13	32	59	111	183	202	219	234	235	236	236	236	237
%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	1.0	1.3	1.3	1.6	1.6	2.0	3.3	3.6	4.3	10.5	19.3	36.4	60.0	66.2	71.8	76.7	77.0	77.4	77.4	77.4	77.7

Study: 1305-0014

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod aus FIBRONEER®-IPF

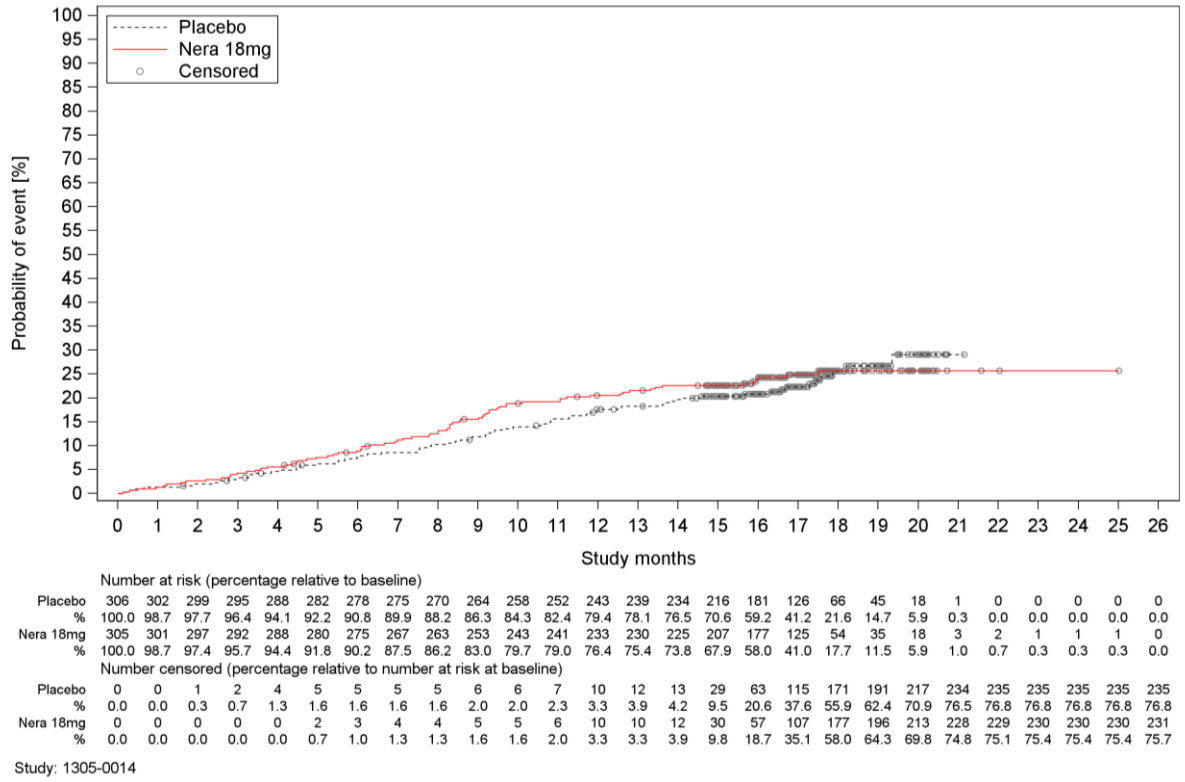


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod aus FIBRONEER®-IPF

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 IPF 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®-IPF	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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF 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®-IPF 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 antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF kein signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 4-37).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamthospitalisierung aus FIBRONEER®-IPF

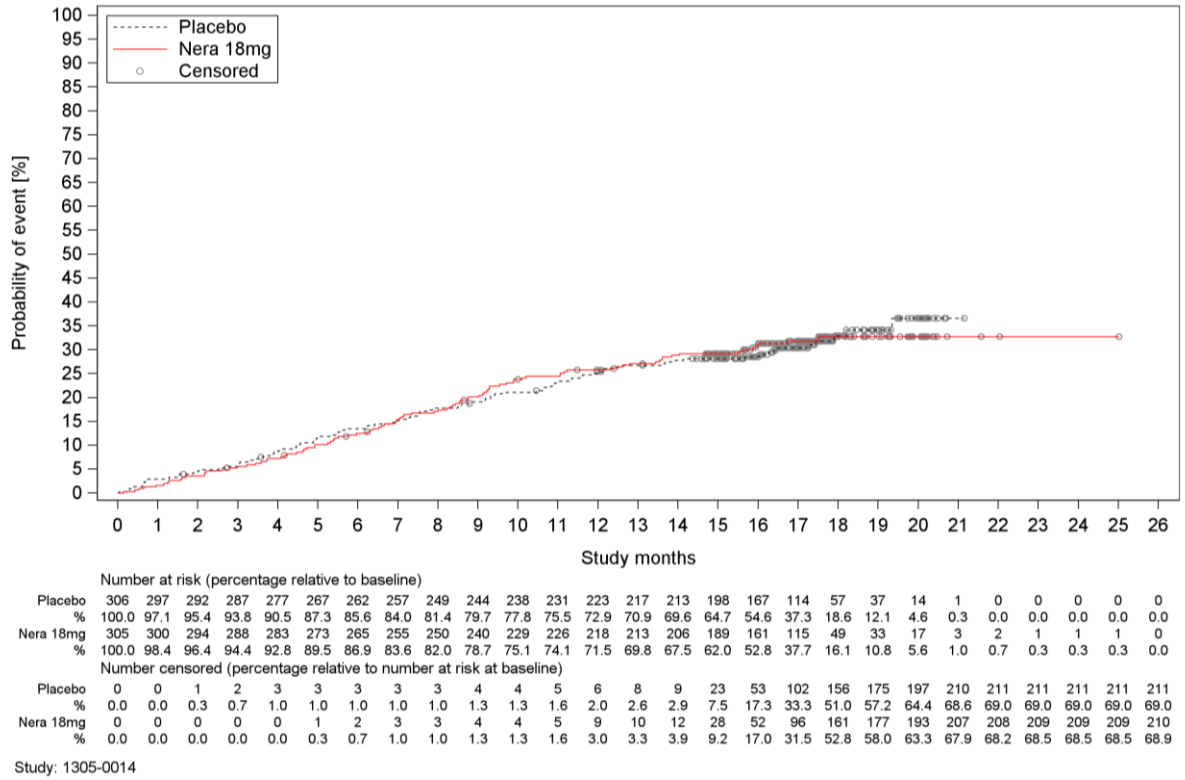
Endpunkt / Studie	**18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)**	**Placebo (AF-Hintergrund)**	**Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**HR [95%-KI]; p-Wert[a]**
Gesamthospitalisierung oder Tod			
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache			
FIBRONEER®-IPF	95/305 (31,1)	95/306 (31,0)	1,03 [0,78; 1,38]; 0,8133
Endpunktkomponenten			
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung			
FIBRONEER®-IPF	90/305 (29,5)	86/306 (28,1)	1,08 [0,80; 1,45]; 0,6240
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache			
siehe Tabelle 4-23			

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variablen Behandlung 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	306	297	292	287	277	267	262	257	249	244	238	231	223	217	213	198	167	114	57	37	14	1	0	0	0	0	0
%	100.0	97.1	95.4	93.8	90.5	87.3	85.6	84.0	81.4	79.7	77.8	75.5	72.9	70.9	69.6	64.7	54.6	37.3	18.6	12.1	4.6	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Nera 18mg	305	300	294	288	283	273	265	255	250	240	229	226	218	213	206	189	161	115	49	33	17	3	2	1	1	1	0
%	100.0	98.4	96.4	94.4	92.8	89.5	86.9	83.6	82.0	78.7	75.1	74.1	71.5	69.8	67.5	62.0	52.8	37.7	16.1	10.8	5.6	1.0	0.7	0.3	0.3	0.3	0.0

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

Placebo	0	0	1	2	3	3	3	3	3	4	4	5	6	8	9	23	53	102	156	175	197	210	211	211	211	211	211
%	0.0	0.0	0.3	0.7	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.3	1.3	1.6	2.0	2.6	2.9	7.5	17.3	33.3	51.0	57.2	64.4	68.6	69.0	69.0	69.0	69.0	69.0
Nera 18mg	0	0	0	0	0	1	2	3	3	4	4	5	9	10	12	28	52	96	161	177	193	207	208	209	209	209	210
%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.7	1.0	1.0	1.3	1.3	1.6	3.0	3.3	3.9	9.2	17.0	31.5	52.8	58.0	63.3	67.9	68.2	68.5	68.5	68.5	68.9

Study: 1305-0014

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Gesamthospitalisierung oder Tod aus FIBRONEER®-IPF

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 IPF 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®-IPF	<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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF 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®-IPF 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 80,1%, bei Placebo 83,0%) 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 (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Sauerstoffbedarf[b]		
Ausgangswert	303/305 (99,3)	302/306 (98,7)
Woche 12	294/305 (96,4)	293/306 (95,8)
Woche 26	284/303 (93,7)	280/306 (91,5)
Woche 36	271/301 (90,0)	267/303 (88,1)
Woche 44	261/300 (87,0)	265/297 (89,2)
Woche 52	258/294 (87,8)	257/292 (88,0)
Woche 64	233/291 (80,1)	240/289 (83,0)
Woche 76	170/285 (59,6)	171/281 (60,9)
Woche 88	37/238 (15,5)	49/234 (20,9)
Woche 100	1/74 (1,4)	0/70 (0,0)
Woche 112	0/3 (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 antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-41).

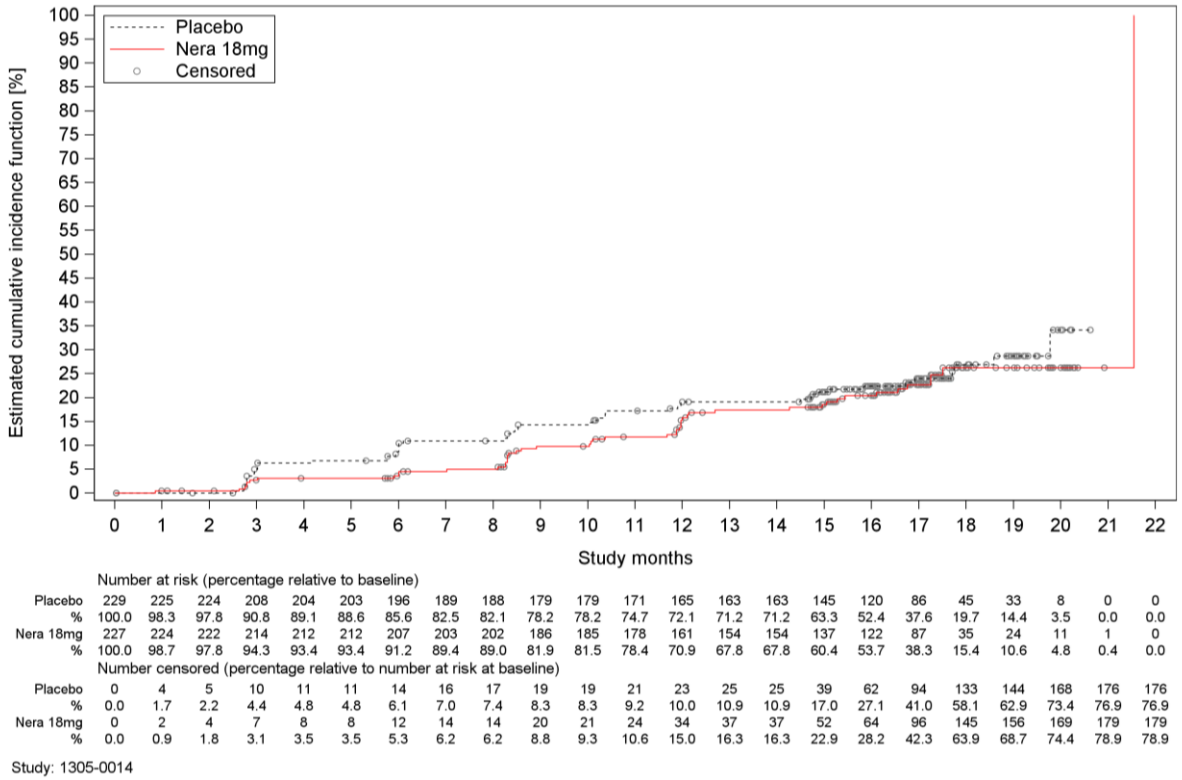
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Sauerstoffbedarf aus FIBRONEER®-IPF

Endpunkt / Studie	**18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)**	**Placebo (AF-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®-IPF	48/227 (21,1)	53/229 (23,1)	1,00 [0,67; 1,49]; 0,9911
Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation			
Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie, zur Verschlechterung der Bedarfssituation oder zur Erhöhung der Sauerstoffzufuhr			
FIBRONEER®-IPF	101/305 (33,1)	114/306 (37,3)	0,87 [0,66; 1,14]; 0,2988

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variablen Behandlung 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)

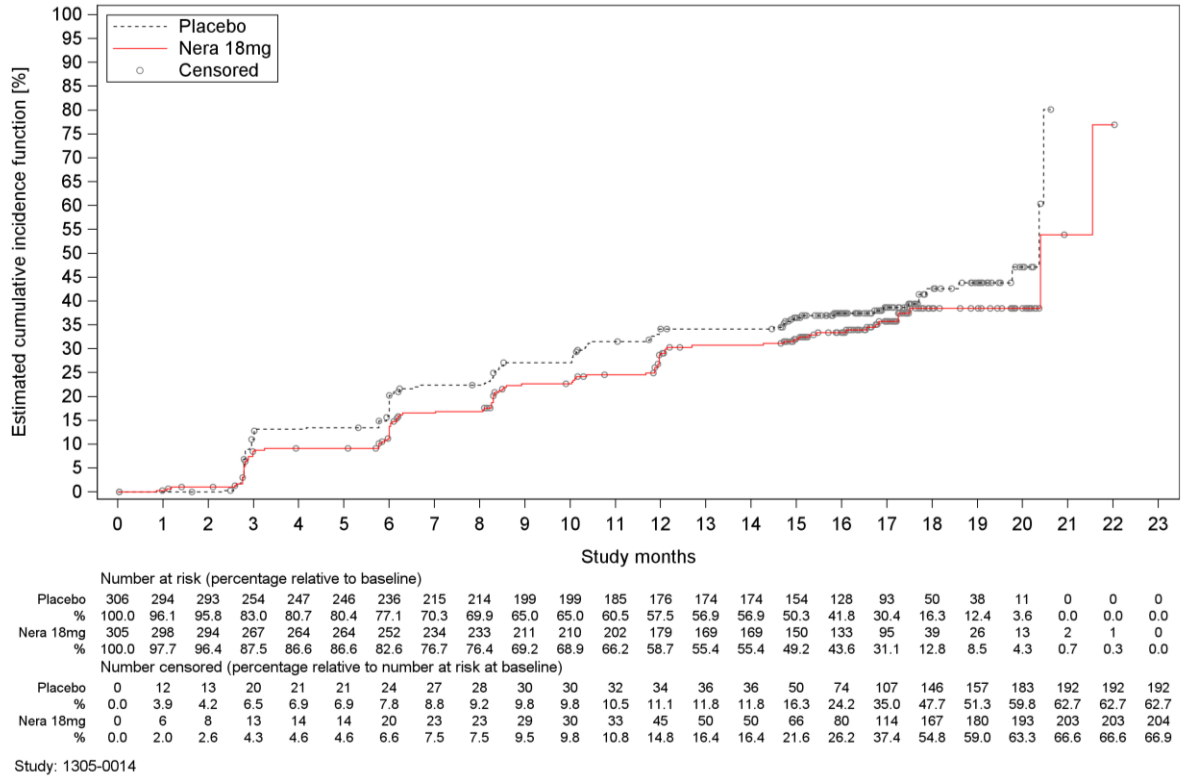
Placebo	229	225	224	208	204	203	196	189	188	179	179	171	165	163	163	145	120	86	45	33	8	0	0
%	100.0	98.3	97.8	90.8	89.1	88.6	85.6	82.5	82.1	78.2	78.2	74.7	72.1	71.2	71.2	63.3	52.4	37.6	19.7	14.4	3.5	0.0	0.0
Nera 18mg	227	224	222	214	212	212	207	203	202	186	185	178	161	154	154	137	122	87	35	24	11	1	0
%	100.0	98.7	97.8	94.3	93.4	93.4	91.2	89.4	89.0	81.9	81.5	78.4	70.9	67.8	67.8	60.4	53.7	38.3	15.4	10.6	4.8	0.4	0.0

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

Placebo	0	4	5	10	11	11	14	16	17	19	19	21	23	25	25	39	62	94	133	144	168	176	176
%	0.0	1.7	2.2	4.4	4.8	4.8	6.1	7.0	7.4	8.3	8.3	9.2	10.0	10.9	10.9	17.0	27.1	41.0	58.1	62.9	73.4	76.9	76.9
Nera 18mg	0	2	4	7	8	8	12	14	14	20	21	24	34	37	37	52	64	96	145	156	169	179	179
%	0.0	0.9	1.8	3.1	3.5	3.5	5.3	6.2	6.2	8.8	9.3	10.6	15.0	16.3	16.3	22.9	28.2	42.3	63.9	68.7	74.4	78.9	78.9

Study: 1305-0014

Abbildung 15: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Beginn einer Sauerstofftherapie aus FIBRONEER®-IPF



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	306	294	293	254	247	246	236	215	214	199	199	185	176	174	174	154	128	93	50	38	11	0	0	0
%	100.0	96.1	95.8	83.0	80.7	80.4	77.1	70.3	69.9	65.0	65.0	60.5	57.5	56.9	56.9	50.3	41.8	30.4	16.3	12.4	3.6	0.0	0.0	0.0
Nera 18mg	305	298	294	267	264	264	252	234	233	211	210	202	179	169	169	150	133	95	39	26	13	2	1	0
%	100.0	97.7	96.4	87.5	86.6	86.6	82.6	76.7	76.4	69.2	68.9	66.2	58.7	55.4	55.4	49.2	43.6	31.1	12.8	8.5	4.3	0.7	0.3	0.0

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

Placebo	0	12	13	20	21	21	24	27	28	30	30	32	34	36	36	50	74	107	146	157	183	192	192	192
%	0.0	3.9	4.2	6.5	6.9	6.9	7.8	8.8	9.2	9.8	9.8	10.5	11.1	11.8	11.8	16.3	24.2	35.0	47.7	51.3	59.8	62.7	62.7	62.7
Nera 18mg	0	6	8	13	14	14	20	23	23	29	30	33	45	50	50	66	80	114	167	180	193	203	203	204
%	0.0	2.0	2.6	4.3	4.6	4.6	6.6	7.5	7.5	9.5	9.8	10.8	14.8	16.4	16.4	21.6	26.2	37.4	54.8	59.0	63.3	66.6	66.6	66.9

Study: 1305-0014

Abbildung 16: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation aus FIBRONEER®-IPF

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 IPF 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®-IPF	<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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF 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®-IPF 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 79,4%, bei Placebo 83,0%) 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®-IPF

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
L-PF-Gesamtscore		
Ausgangswert	298/305 (97,7)	298/306 (97,4)
Woche 12	294/305 (96,4)	293/306 (95,8)
Woche 26	282/303 (93,1)	278/306 (90,8)
Woche 36	270/301 (89,7)	268/303 (88,4)
Woche 44	259/300 (86,3)	266/297 (89,6)
Woche 52	260/294 (88,4)	258/292 (88,4)
Woche 64	231/291 (79,4)	240/289 (83,0)
Woche 76	171/285 (60,0)	172/281 (61,2)
Woche 88	36/238 (15,1)	49/234 (20,9)
Woche 100	1/74 (1,4)	0/70 (0,0)
Woche 112	0/3 (0,0)	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 antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung des L-PF aus FIBRONEER®-IPF

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)		Placebo (AF-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®-IPF	255/295 (86,4)	5,3 [3,7; 7,0]	253/291 (86,9)	6,7 [5,0; 8,3]	-1,3 [-3,6; 1,0]; 0,2566
Woche 64					
FIBRONEER®-IPF	228/295 (77,3)	5,6 [3,7; 7,4]	235/291 (80,8)	7,6 [5,8; 9,4]	-2,0 [-4,6; 0,6]; 0,1262
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores					
Woche 52					
FIBRONEER®-IPF	258/300 (86,0)	6,0 [4,5; 7,6]	257/298 (86,2)	6,5 [4,9; 8,1]	-0,5 [-2,7; 1,8]; 0,6896
Woche 64					
FIBRONEER®-IPF	233/300 (77,7)	6,1 [4,4; 7,9]	239/298 (80,2)	7,5 [5,7; 9,2]	-1,3 [-3,8; 1,2]; 0,2974
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-IPF	259/301 (86,0)	6,9 [5,1; 8,6]	257/298 (86,2)	8,0 [6,2; 9,7]	-1,1 [-3,6; 1,4]; 0,3867

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)		Placebo (AF-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®-IPF	234/301 (77,7)	7,1 [5,2; 9,1]	239/298 (80,2)	8,4 [6,4; 10,3]	-1,2 [-4,0; 1,5]; 0,3876
Veränderung des L-PF-Husten-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-IPF	258/300 (86,0)	4,7 [2,5; 7,0]	257/298 (86,2)	5,2 [2,9; 7,4]	-0,4 [-3,6; 2,7]; 0,7840
Woche 64					
FIBRONEER®-IPF	233/300 (77,7)	4,4 [2,1; 6,7]	239/298 (80,2)	5,7 [3,4; 8,0]	-1,3 [-4,6; 2,0]; 0,4451
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-IPF	259/301 (86,0)	6,7 [4,8; 8,6]	257/298 (86,2)	6,3 [4,4; 8,2]	0,4 [-2,3; 3,1]; 0,7674
Woche 64					
FIBRONEER®-IPF	234/301 (77,7)	7,1 [5,0; 9,2]	239/298 (80,2)	8,0 [5,9; 10,1]	-1,0 [-3,9; 2,0]; 0,5141

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, 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 eine 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.

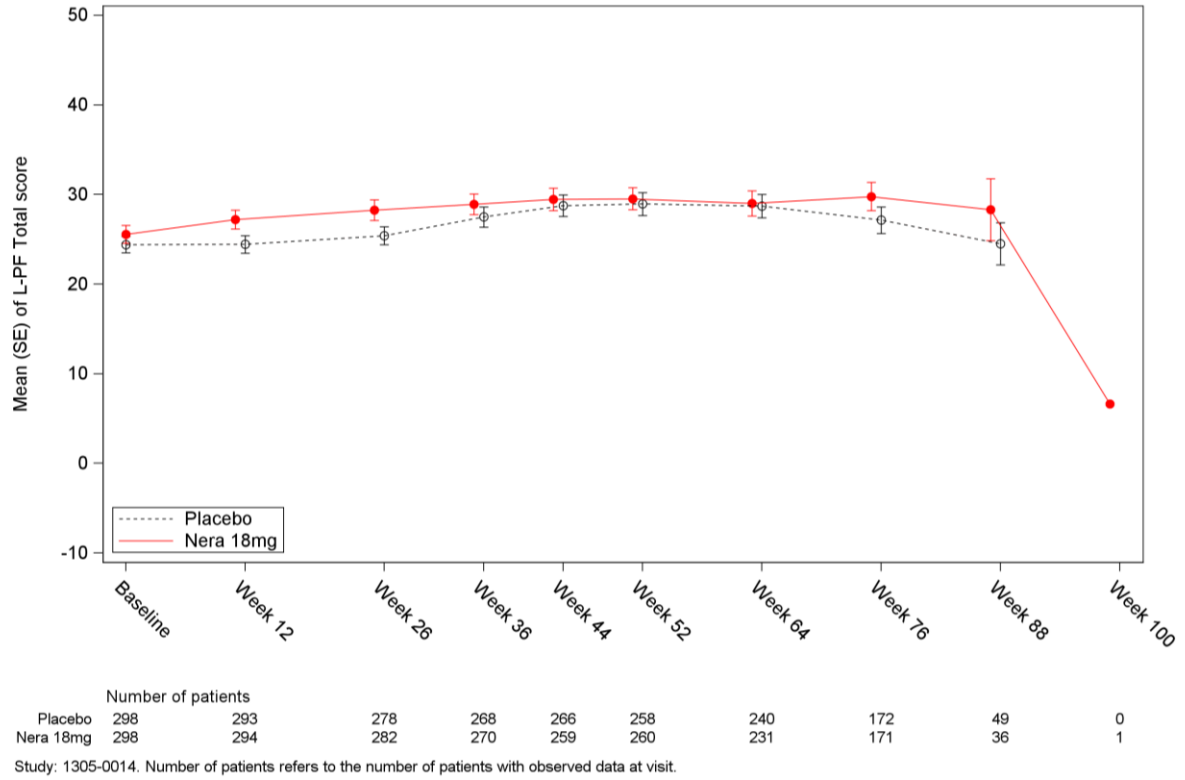


Abbildung 17: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Gesamtscores aus FIBRONEER®-IPF

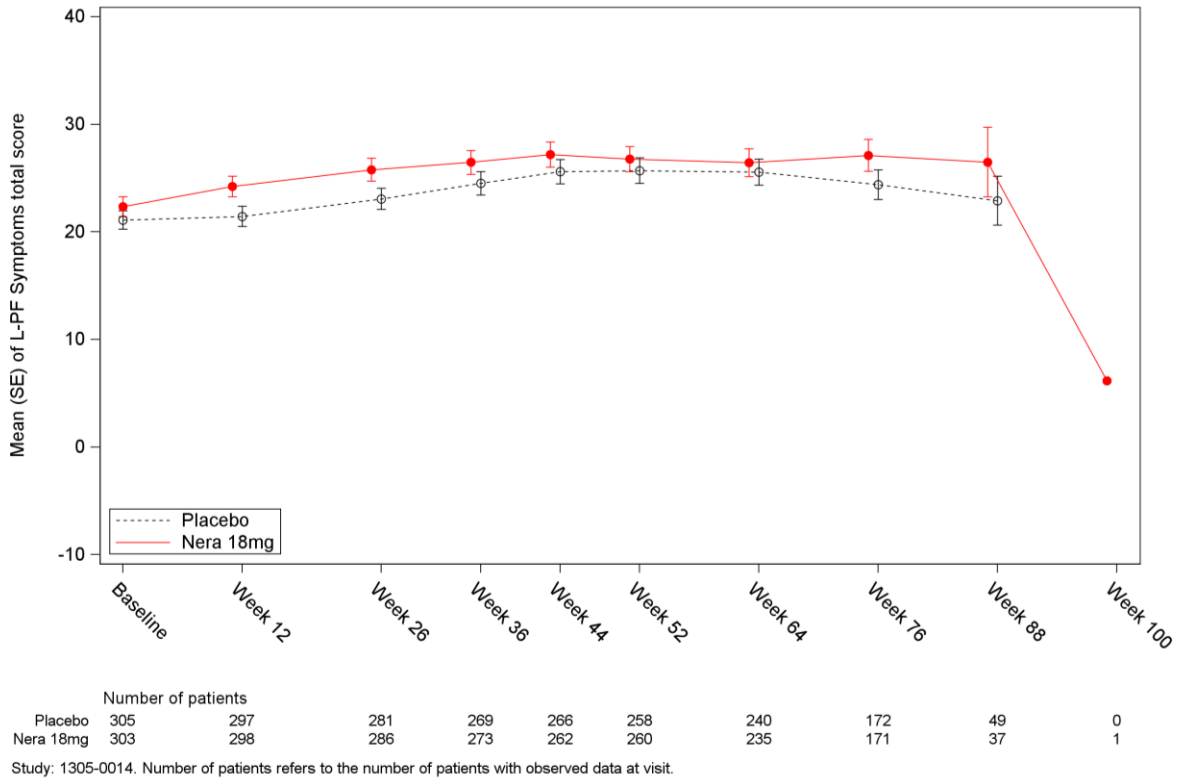


Abbildung 18 Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores aus FIBRONEER®-IPF

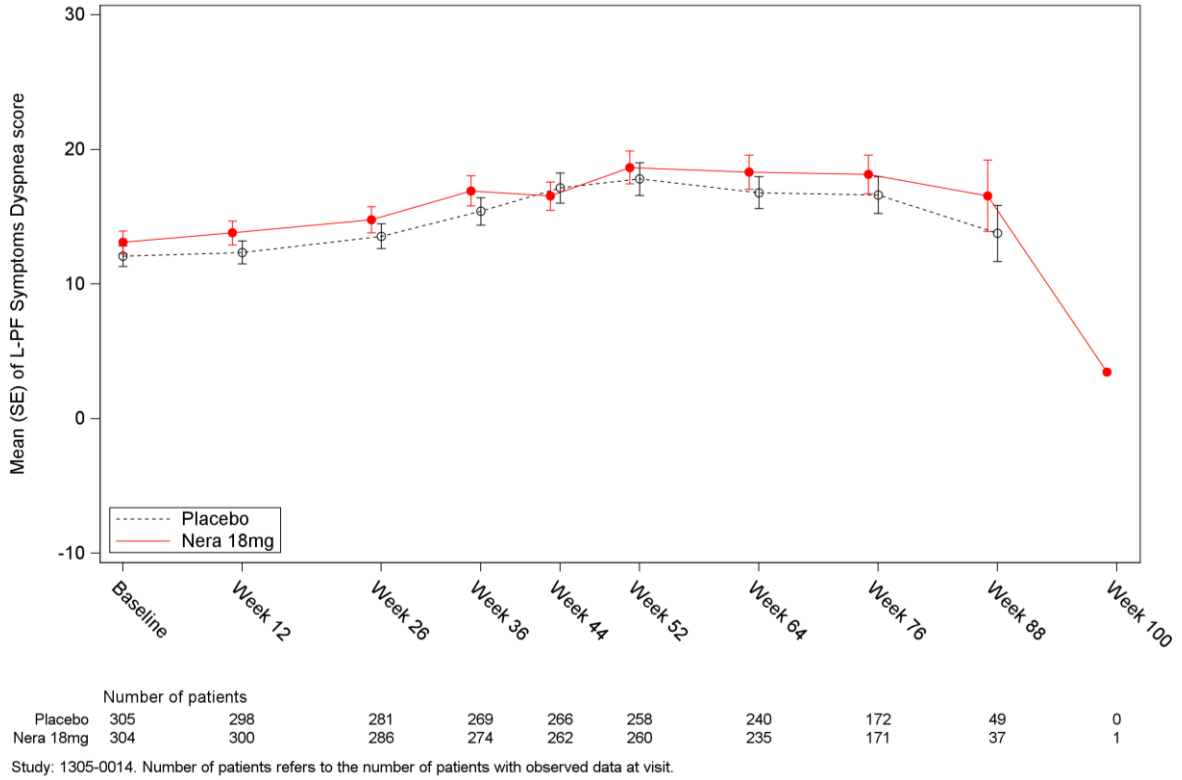


Abbildung 19: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-IPF

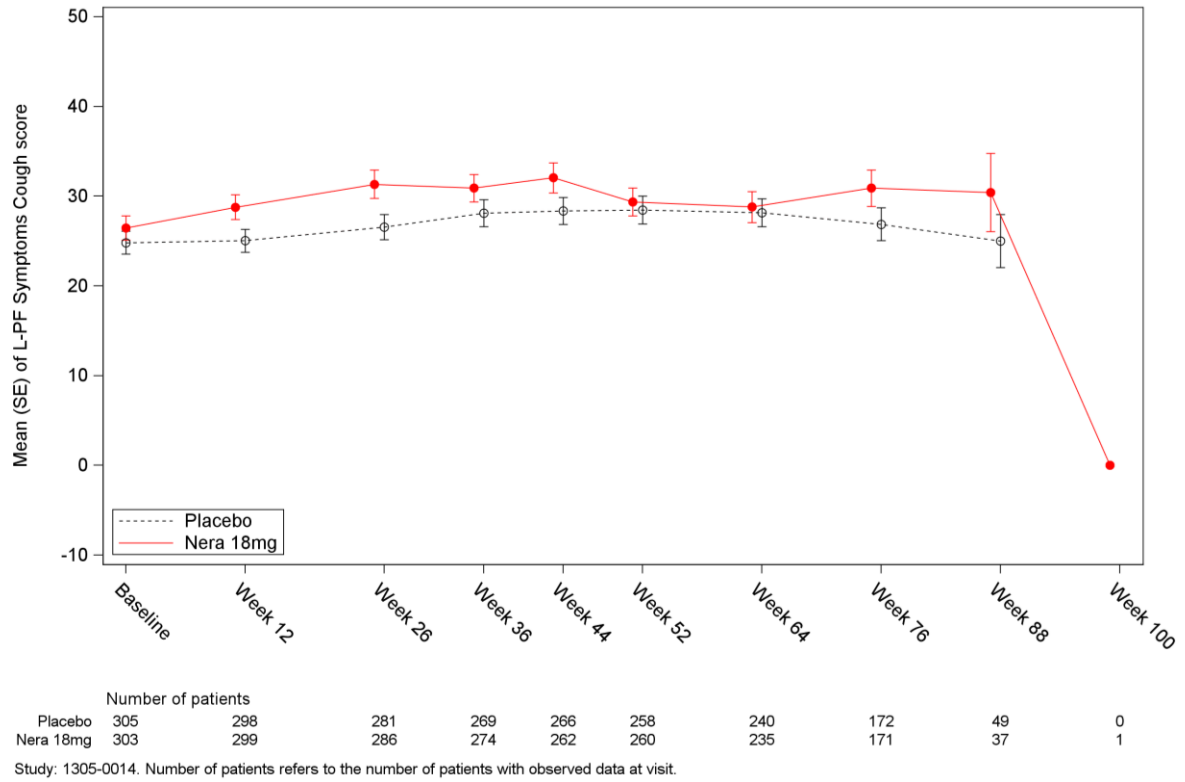


Abbildung 20: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Husten-Scores aus FIBRONEER®-IPF

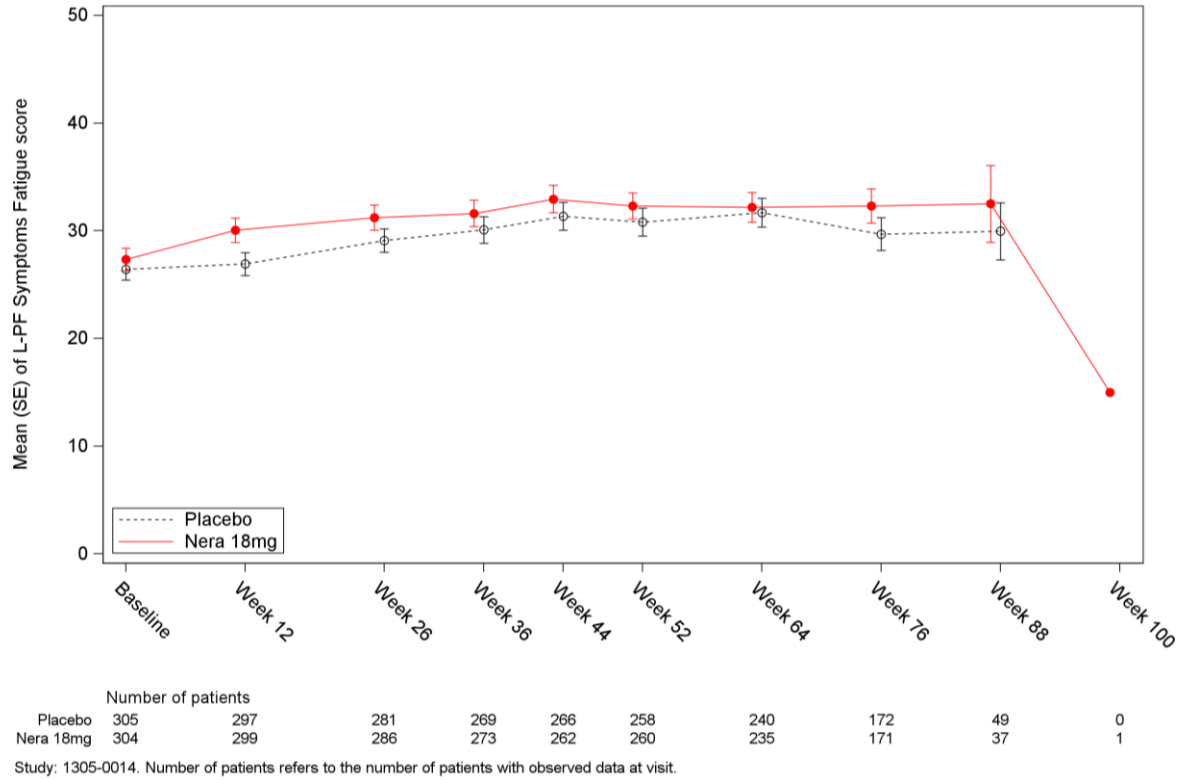


Abbildung 21: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores aus FIBRONEER®-IPF

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Verschlechterung des L-PF aus FIBRONEER®-IPF

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-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®-IPF	117/305 (38,4)	118/306 (38,6)	1,09 [0,85; 1,42]; 0,4929
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um ≥15 Punkte			
FIBRONEER®-IPF	138/305 (45,2)	131/306 (42,8)	1,17 [0,92; 1,49]; 0,1938
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um ≥15 Punkte			
FIBRONEER®-IPF	102/305 (33,4)	120/306 (39,2)	0,86 [0,66; 1,13]; 0,2863
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um ≥15 Punkte			
FIBRONEER®-IPF	172/305 (56,4)	168/306 (54,9)	1,11 [0,89; 1,37]; 0,3561
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores um ≥15 Punkte			
FIBRONEER®-IPF	185/305 (60,7)	176/306 (57,5)	1,14 [0,93; 1,41]; 0,2093

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variablen Behandlung sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes), hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert[a]

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.

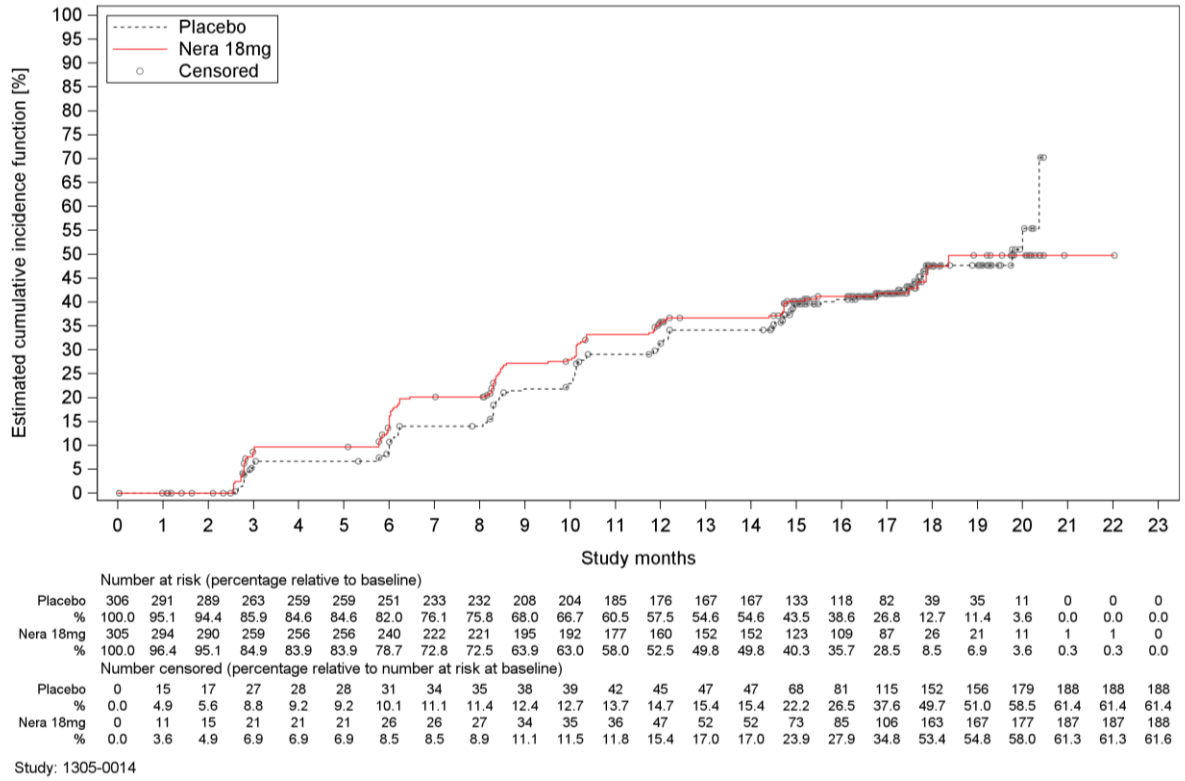
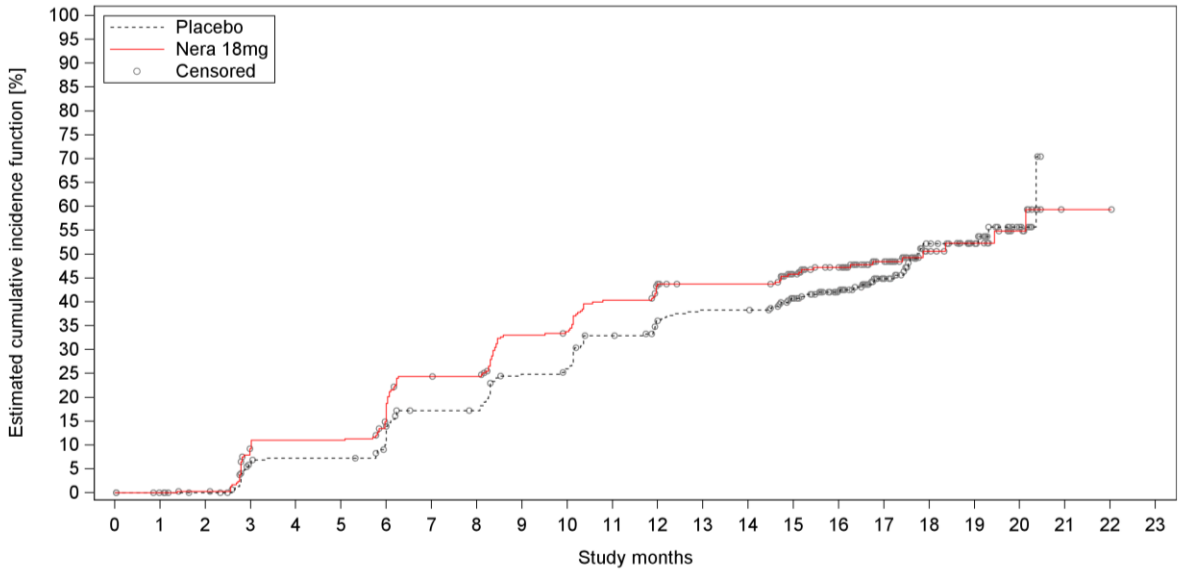


Abbildung 22: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores aus FIBRONEER®-IPF



Number at risk (percentage relative to baseline)

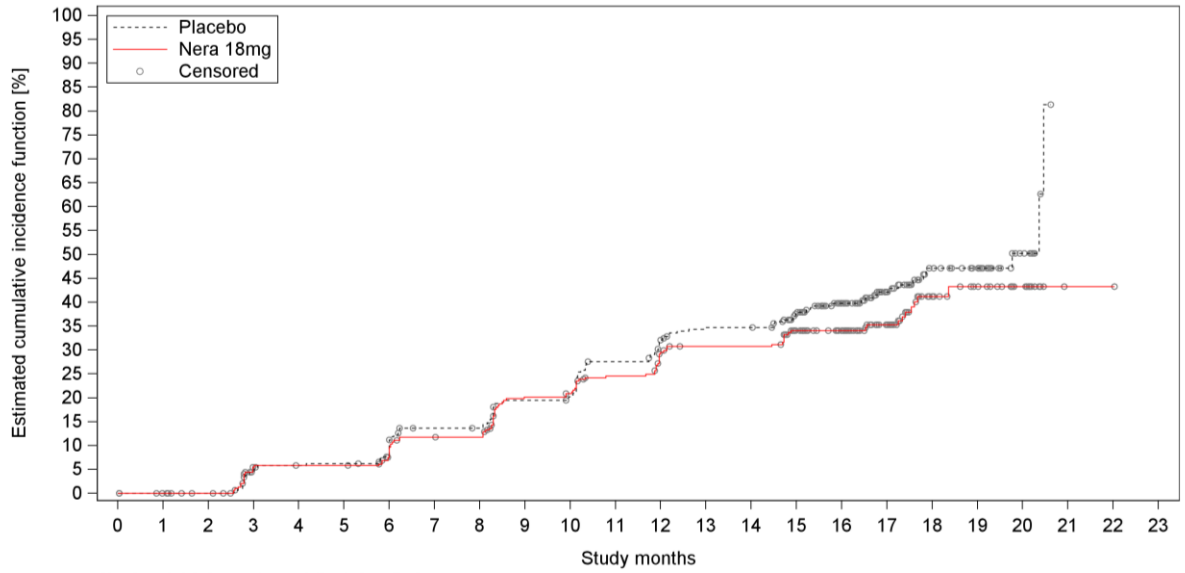
Placebo	306	298	296	269	264	264	253	229	228	205	201	180	167	160	160	140	116	79	42	34	12	0	0	0
%	100.0	97.4	96.7	87.9	86.3	86.3	82.7	74.8	74.5	67.0	65.7	58.8	54.6	52.3	52.3	45.8	37.9	25.8	13.7	11.1	3.9	0.0	0.0	0.0
Nera 18mg	305	298	293	261	256	256	241	213	212	185	182	164	144	139	139	118	101	76	33	22	12	1	1	0
%	100.0	97.7	96.1	85.6	83.9	83.9	79.0	69.8	69.5	60.7	59.7	53.8	47.2	45.6	45.6	38.7	33.1	24.9	10.8	7.2	3.9	0.3	0.3	0.0

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

Placebo	0	8	10	20	21	21	24	28	29	31	32	34	39	40	40	54	75	107	136	144	164	175	175	175
%	0.0	2.6	3.3	6.5	6.9	6.9	7.8	9.2	9.5	10.1	10.5	11.1	12.7	13.1	13.1	17.6	24.5	35.0	44.4	47.1	53.6	57.2	57.2	57.2
Nera 18mg	0	7	11	17	17	17	21	22	23	26	27	27	39	43	43	59	73	96	137	147	156	166	166	167
%	0.0	2.3	3.6	5.6	5.6	5.6	6.9	7.2	7.5	8.5	8.9	8.9	12.8	14.1	14.1	19.3	23.9	31.5	44.9	48.2	51.1	54.4	54.4	54.8

Study: 1305-0014

Abbildung 23: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores aus FIBRONEER®-IPF



Number at risk (percentage relative to baseline)

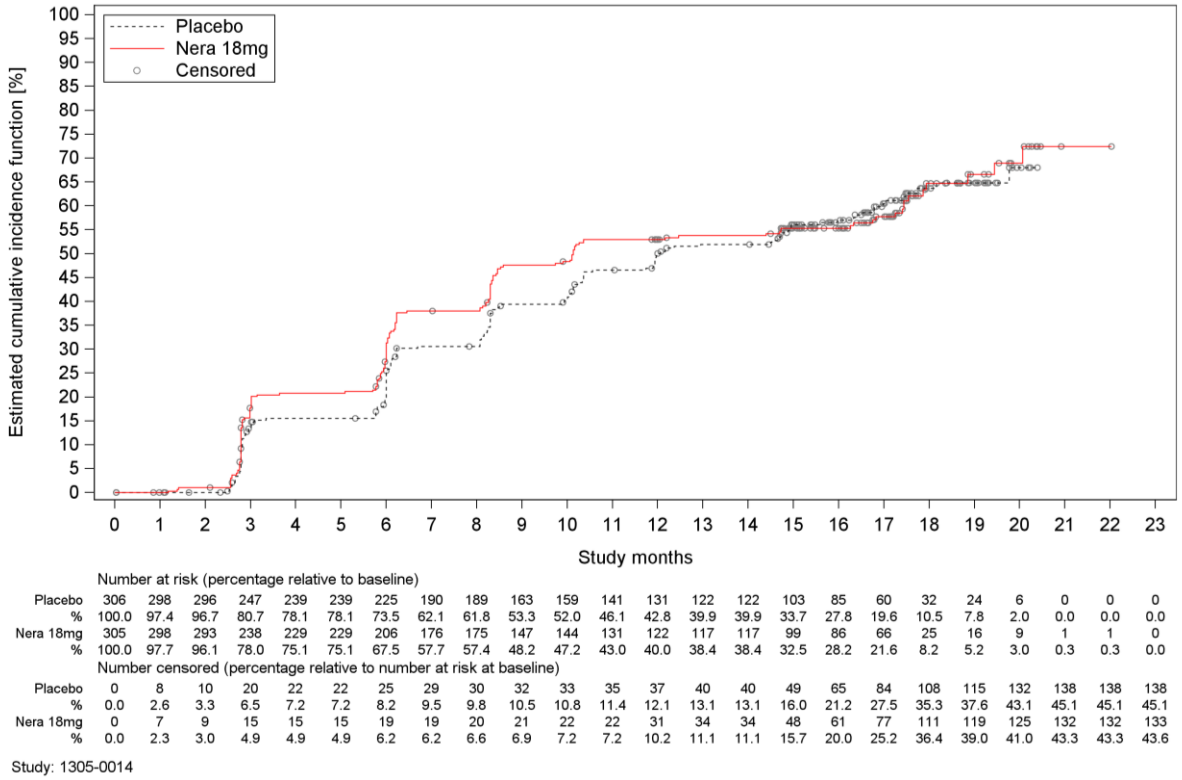
Placebo	306	298	296	273	268	267	259	238	237	220	217	196	182	171	171	151	123	81	41	33	12	0	0	0
%	100.0	97.4	96.7	89.2	87.6	87.3	84.6	77.8	77.5	71.9	70.9	64.1	59.5	55.9	55.9	49.3	40.2	26.5	13.4	10.8	3.9	0.0	0.0	0.0
Nera 18mg	305	299	295	274	272	272	261	248	247	218	215	202	178	170	170	144	128	93	36	24	13	1	1	0
%	100.0	98.0	96.7	89.8	89.2	89.2	85.6	81.3	81.0	71.5	70.5	66.2	58.4	55.7	55.7	47.2	42.0	30.5	11.8	7.9	4.3	0.3	0.3	0.0

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

Placebo	0	8	10	20	21	21	24	29	30	31	32	33	36	39	39	52	75	113	148	156	176	186	186	186
%	0.0	2.6	3.3	6.5	6.9	6.9	7.8	9.5	9.8	10.1	10.5	10.8	11.8	12.7	12.7	17.0	24.5	36.9	48.4	51.0	57.5	60.8	60.8	60.8
Nera 18mg	0	6	10	15	16	16	22	23	24	30	31	34	46	50	50	68	84	117	168	179	190	202	202	203
%	0.0	2.0	3.3	4.9	5.2	5.2	7.2	7.5	7.9	9.8	10.2	11.1	15.1	16.4	16.4	22.3	27.5	38.4	55.1	58.7	62.3	66.2	66.2	66.6

Study: 1305-0014

Abbildung 24: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-IPF



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	306	298	296	247	239	239	225	190	189	163	159	141	131	122	122	103	85	60	32	24	6	0	0	0
%	100.0	97.4	96.7	80.7	78.1	78.1	73.5	62.1	61.8	53.3	52.0	46.1	42.8	39.9	39.9	33.7	27.8	19.6	10.5	7.8	2.0	0.0	0.0	0.0
Nera 18mg	305	298	293	238	229	229	206	176	175	147	144	131	122	117	117	99	86	66	25	16	9	1	1	0
%	100.0	97.7	96.1	78.0	75.1	75.1	67.5	57.7	57.4	48.2	47.2	43.0	40.0	38.4	38.4	32.5	28.2	21.6	8.2	5.2	3.0	0.3	0.3	0.0

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

Placebo	0	8	10	20	22	22	25	29	30	32	33	35	37	40	40	49	65	84	108	115	132	138	138	138
%	0.0	2.6	3.3	6.5	7.2	7.2	8.2	9.5	9.8	10.5	10.8	11.4	12.1	13.1	13.1	16.0	21.2	27.5	35.3	37.6	43.1	45.1	45.1	45.1
Nera 18mg	0	7	9	15	15	15	19	19	20	21	22	22	31	34	34	48	61	77	111	119	125	132	132	133
%	0.0	2.3	3.0	4.9	4.9	4.9	6.2	6.2	6.6	6.9	7.2	7.2	10.2	11.1	11.1	15.7	20.0	25.2	36.4	39.0	41.0	43.3	43.3	43.6

Study: 1305-0014

Abbildung 25: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores aus FIBRONEER®-IPF

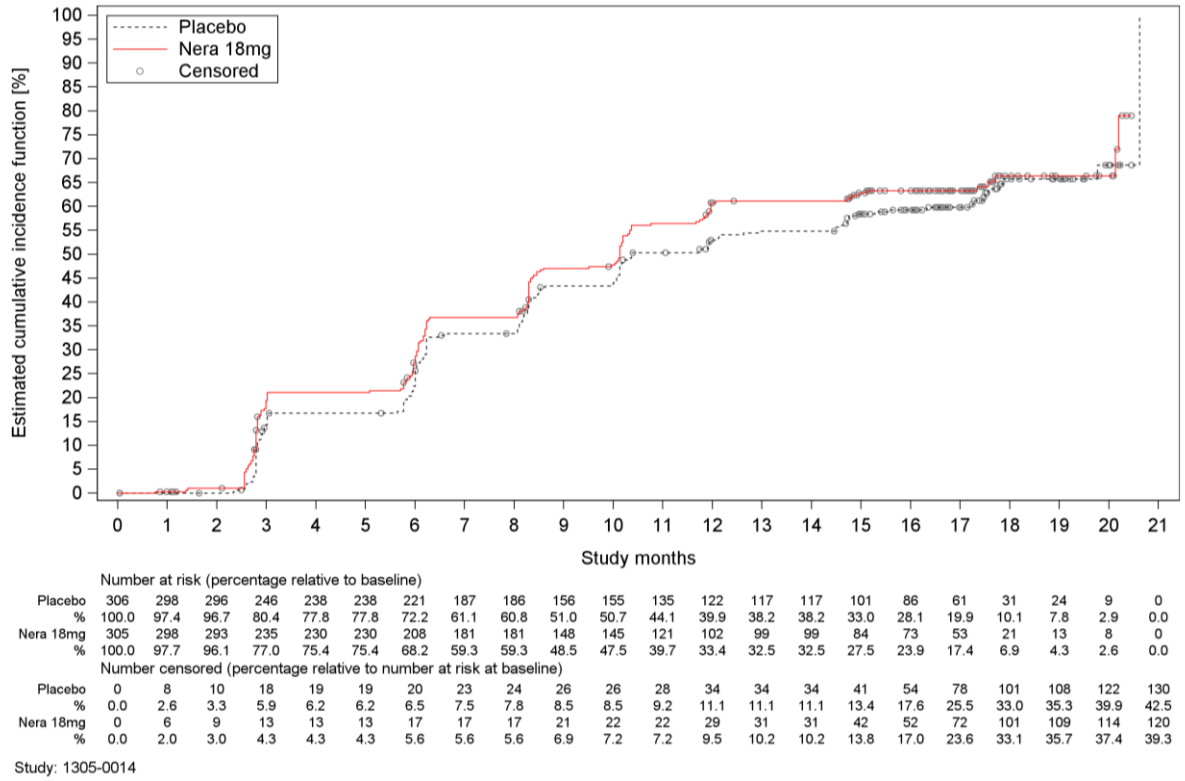


Abbildung 26: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores aus FIBRONEER®-IPF

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 IPF 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®-IPF	<u>Veränderung des PGI-S</u> 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 im Anhang 4-G zu finden. <u>Verschlechterung des PGI-S</u> 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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF 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®-IPF 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 80,1%, bei Placebo 82,7%; PGI-S-Husten-Score: Nerandomilast 79,7%, 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. 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®-IPF

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
PGI-S-Dyspnoe-Score		
Ausgangswert	293/305 (96,1)	295/306 (96,4)
Woche 12	290/305 (95,1)	291/306 (95,1)
Woche 26	277/303 (91,4)	277/306 (90,5)
Woche 36	271/301 (90,0)	266/303 (87,8)
Woche 44	258/300 (86,0)	267/297 (89,9)
Woche 52	259/294 (88,1)	256/292 (87,7)
Woche 64	233/291 (80,1)	239/289 (82,7)
Woche 76	170/285 (59,6)	171/281 (60,9)
Woche 88	34/238 (14,3)	49/234 (20,9)
Woche 100	1/74 (1,4)	0/70 (0,0)
Woche 112	0/3 (0,0)	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®-IPF

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
PGI-S-Husten-Score		
Ausgangswert	299/305 (98,0)	298/306 (97,4)
Woche 12	295/305 (96,7)	295/306 (96,4)
Woche 26	277/303 (91,4)	276/306 (90,2)
Woche 36	270/301 (89,7)	268/303 (88,4)
Woche 44	259/300 (86,3)	267/297 (89,9)
Woche 52	258/294 (87,8)	258/292 (88,4)
Woche 64	232/291 (79,7)	239/289 (82,7)
Woche 76	169/285 (59,3)	172/281 (61,2)
Woche 88	34/238 (14,3)	49/234 (20,9)
Woche 100	1/74 (1,4)	0/70 (0,0)
Woche 112	0/3 (0,0)	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®-IPF

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
PGI-S-Fatigue-Score		
Ausgangswert	6/305 (2,0)	8/306 (2,6)
Woche 12	120/305 (39,3)	111/306 (36,3)
Woche 26	239/303 (78,9)	245/306 (80,1)
Woche 36	257/301 (85,4)	262/303 (86,5)
Woche 44	253/300 (84,3)	264/297 (88,9)
Woche 52	257/294 (87,4)	256/292 (87,7)
Woche 64	230/291 (79,0)	234/289 (81,0)
Woche 76	169/285 (59,3)	169/281 (60,1)
Woche 88	33/238 (13,9)	49/234 (20,9)
Woche 100	1/74 (1,4)	0/70 (0,0)

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Woche 112	0/3 (0,0)	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 antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF in der *Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Score zu Woche 64* ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-52). Basierend auf dem Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) ist der Unterschied formal nicht als sicher klinisch relevant einzuordnen (siehe Tabelle 4-52).

In den Analysen für die *Verschlechterung des PGI-S* zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-53).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung des PGI-S aus FIBRONEER®-IPF

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)		Placebo (AF-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®-IPF	249/290 (85,9)	0,2 [0,1; 0,4]	249/287 (86,8)	0,4 [0,2; 0,5]	-0,1 [-0,3; 0,0]; 0,1456

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)		Placebo (AF-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®-IPF	225/290 (77,6)	0,2 [0,1; 0,3]	232/287 (80,8)	0,4 [0,3; 0,5]	-0,2 [-0,4; -0,0]; **0,0451** -0,19 [-0,37; -0,00]
Veränderung des PGI-S Husten-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-IPF	254/296 (85,8)	0,1 [0,0; 0,3]	254/291 (87,3)	0,2 [0,1; 0,3]	-0,1 [-0,2; 0,1]; 0,5171
Woche 64					
FIBRONEER®-IPF	230/296 (77,7)	0,0 [-0,1; 0,2]	235/291 (80,8)	0,2 [0,1; 0,3]	-0,1 [-0,3; 0,0]; 0,1228

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, 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 eine 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.

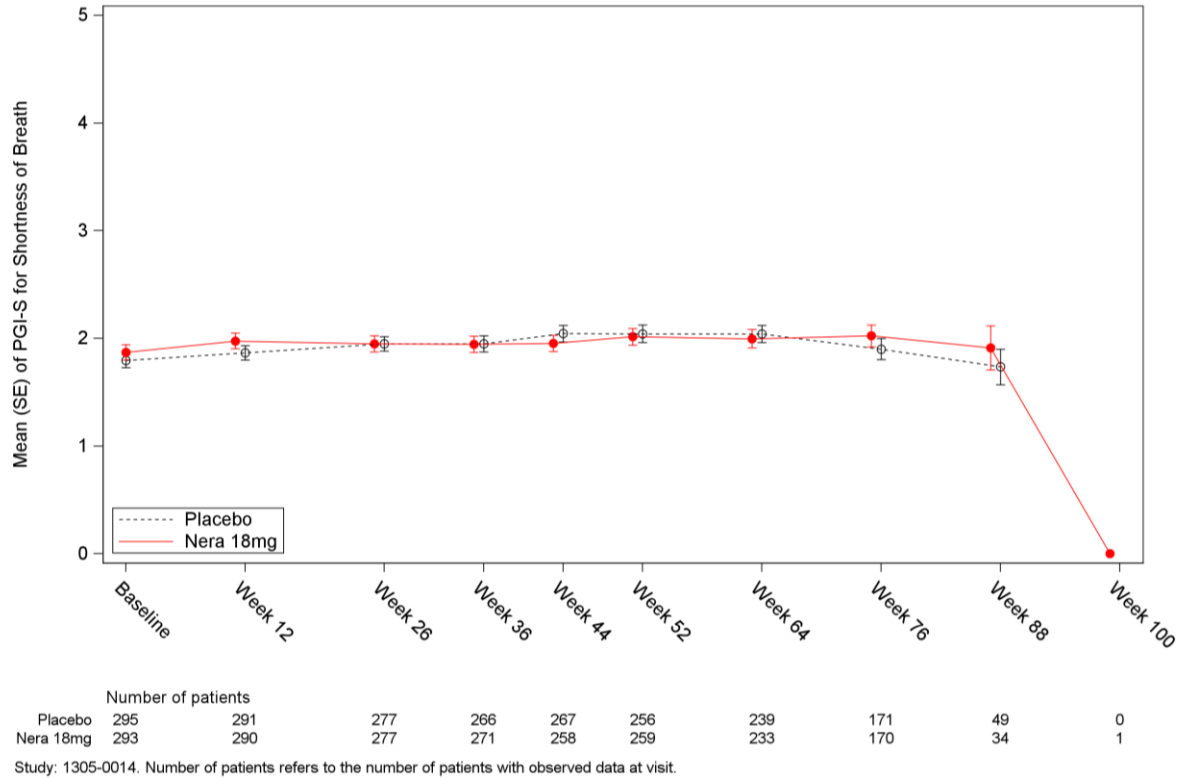


Abbildung 27: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-IPF

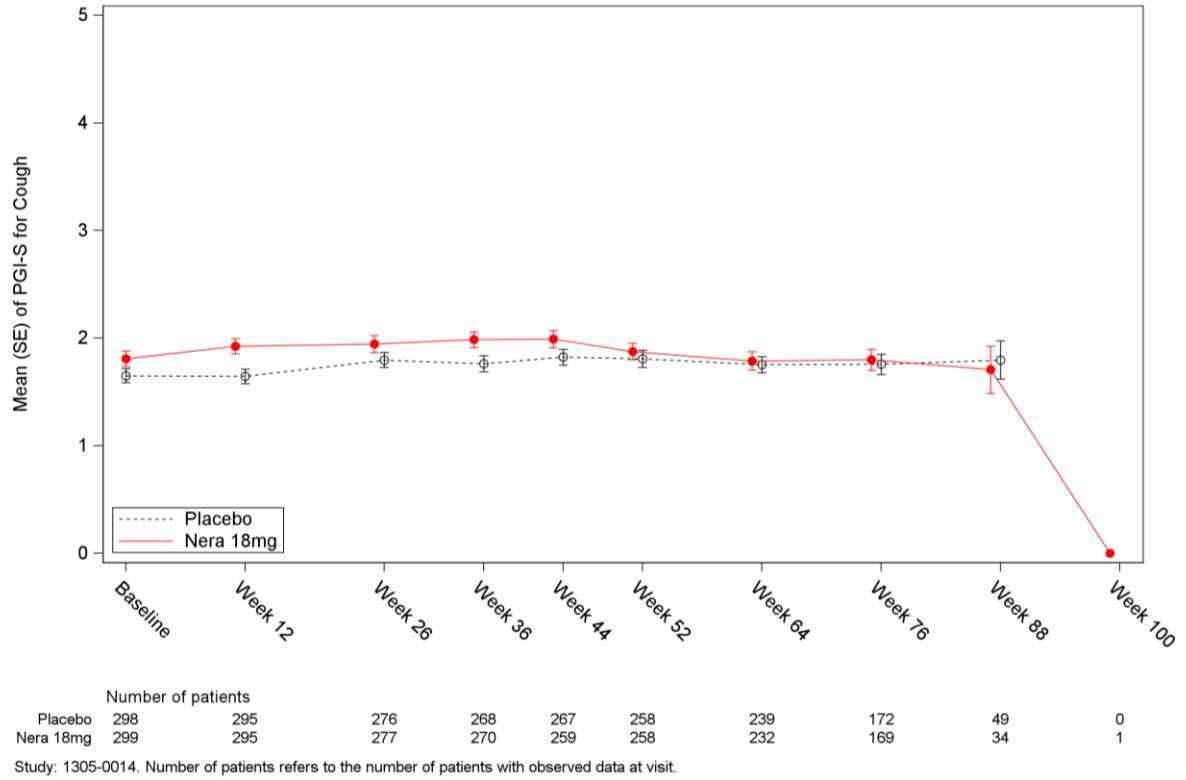


Abbildung 28: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des PGI-S Husten-Scores aus FIBRONEER®-IPF

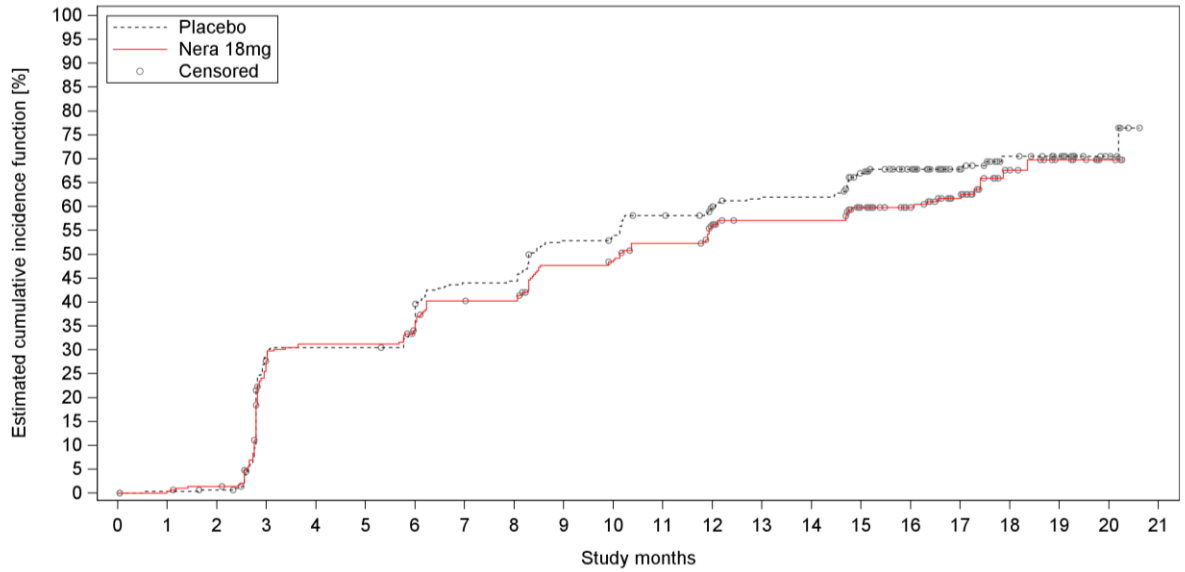
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verschlechterung des PGI-S aus FIBRONEER®-IPF

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-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®-IPF	173/305 (56,7)	189/306 (61,8)	0,93 [0,76; 1,15]; 0,4976
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores ≥1 Punkt			
FIBRONEER®-IPF	187/305 (61,3)	195/306 (63,7)	1,05 [0,86; 1,29]; 0,6373

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variablen Behandlung sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes), 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	306	286	284	198	193	193	181	152	151	127	124	111	103	95	95	77	61	44	26	20	7	0
%	100.0	93.5	92.8	64.7	63.1	63.1	59.2	49.7	49.3	41.5	40.5	36.3	33.7	31.0	31.0	25.2	19.9	14.4	8.5	6.5	2.3	0.0
Nera 18mg	305	289	285	203	193	193	182	164	163	139	136	124	104	96	96	79	69	49	17	10	3	0
%	100.0	94.8	93.4	66.6	63.3	63.3	59.7	53.8	53.4	45.6	44.6	40.7	34.1	31.5	31.5	25.9	22.6	16.1	5.6	3.3	1.0	0.0

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

Placebo	0	19	20	27	27	27	29	31	31	32	33	34	38	40	40	46	60	77	92	98	111	117
%	0.0	6.2	6.5	8.8	8.8	8.8	9.5	10.1	10.1	10.5	10.8	11.1	12.4	13.1	13.1	15.0	19.6	25.2	30.1	32.0	36.3	38.2
Nera 18mg	0	15	16	23	23	23	26	27	28	32	33	35	46	51	51	62	72	89	116	122	129	132
%	0.0	4.9	5.2	7.5	7.5	7.5	8.5	8.9	9.2	10.5	10.8	11.5	15.1	16.7	16.7	20.3	23.6	29.2	38.0	40.0	42.3	43.3

Study: 1305-0014

Abbildung 29: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Scores aus FIBRONEER®-IPF

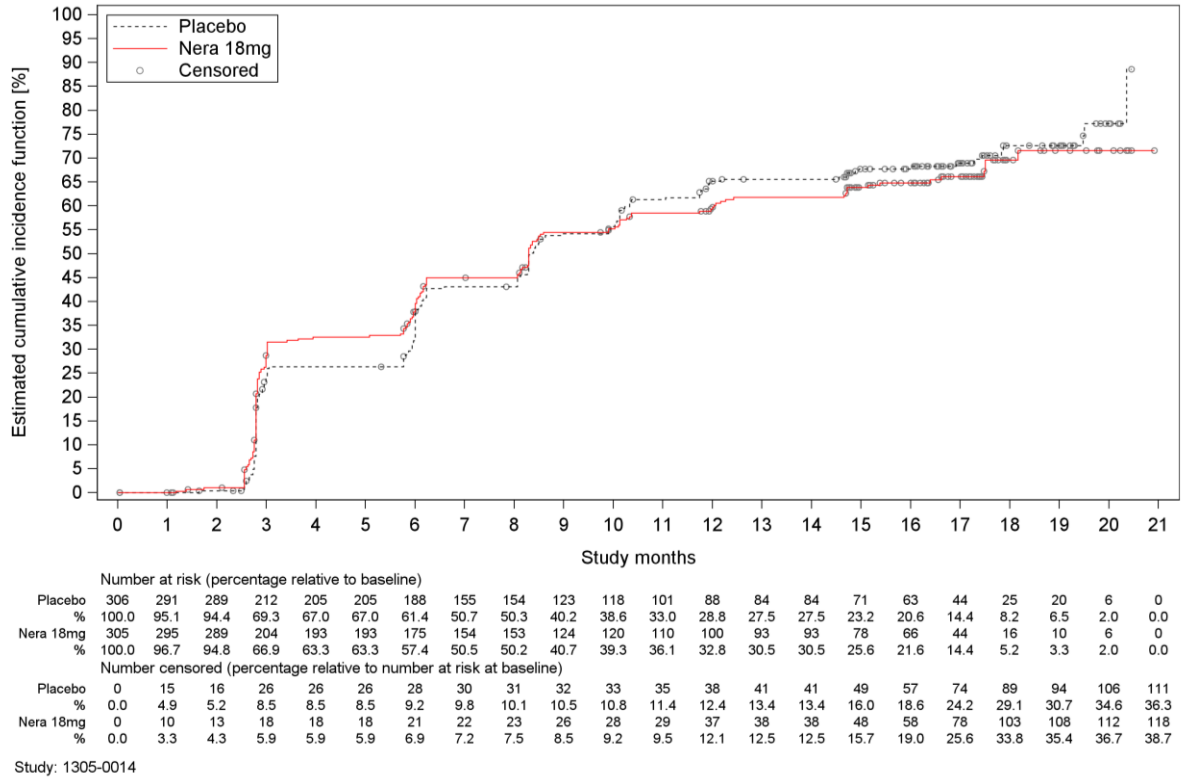


Abbildung 30: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores aus FIBRONEER®-IPF

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 IPF 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®-IPF	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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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 4-55ist 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®-IPF 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®-IPF 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 79,7%, 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®-IPF

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
EQ-5D VAS-Score		
Ausgangswert	298/305 (97,7)	299/306 (97,7)
Woche 6	300/305 (98,4)	300/306 (98,0)
Woche 12	288/303 (95,0)	291/306 (95,1)
Woche 18	293/303 (96,7)	286/306 (93,5)
Woche 26	280/303 (92,4)	274/305 (89,8)
Woche 36	271/301 (90,0)	270/303 (89,1)
Woche 44	260/300 (86,7)	267/297 (89,9)
Woche 52	257/294 (87,4)	257/292 (88,0)
Woche 64	232/291 (79,7)	239/289 (82,7)
Woche 76	170/285 (59,6)	174/281 (61,9)
Woche 88	36/238 (15,1)	49/234 (20,9)
Woche 100	1/74 (1,4)	0/70 (0,0)
Woche 112	0/3 (0,0)	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 antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF kein signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 4-57).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für EQ-5D VAS-Score aus FIBRONEER®-IPF

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)		Placebo (AF-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®-IPF	251/297 (84,5)	-3,0 [-4,8; -1,3]	253/295 (85,8)	-4,1 [-5,9; -2,4]	1,1 [-1,4; 3,6]; 0,3976
Woche 64					
FIBRONEER®-IPF	228/297 (76,8)	-3,7 [-5,5; -1,8]	235/295 (79,7)	-3,6 [-5,4; -1,7]	-0,1 [-2,7; 2,5]; 0,9548

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, 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 eine 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.

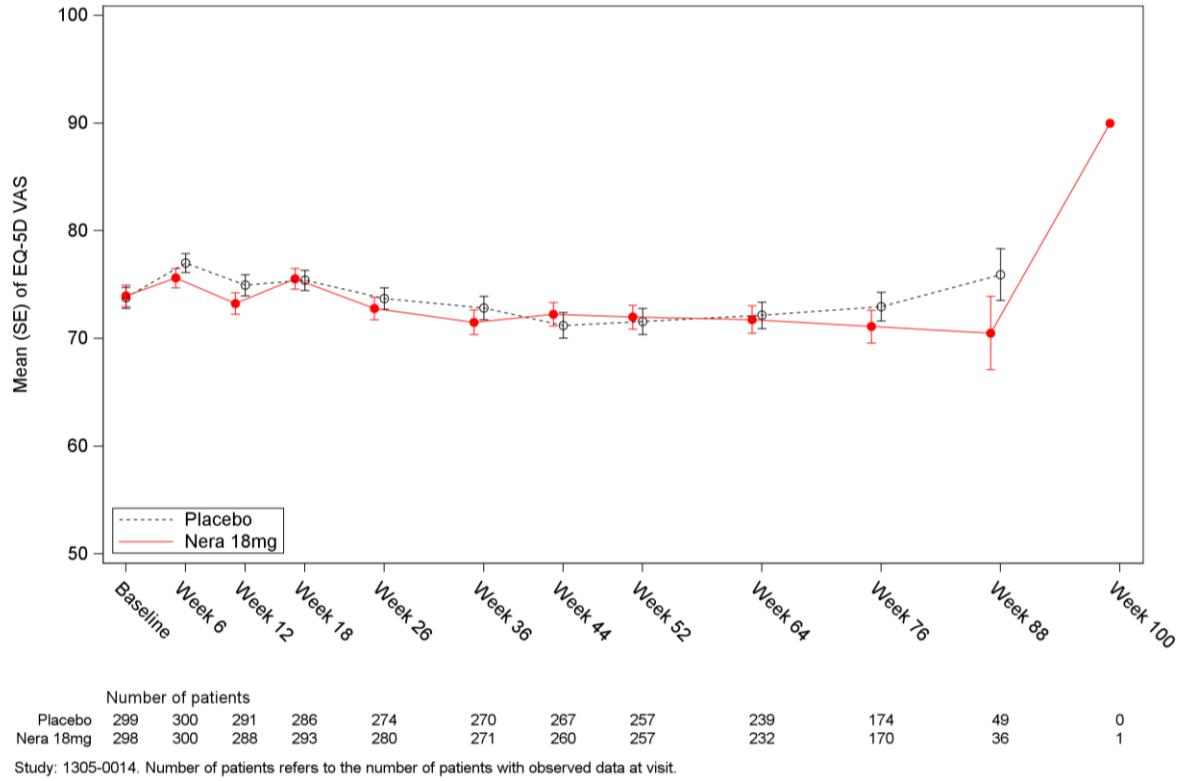


Abbildung 31: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des EQ-5D VAS-Score aus FIBRONEER®-IPF

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 IPF 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®-IPF	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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF 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®-IPF 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 80,1%, bei Placebo 83,0%) 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®-IPF

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
L-PF-Impact-Score		
Ausgangswert	299/305 (98,0)	299/306 (97,7)
Woche 12	298/305 (97,7)	295/306 (96,4)
Woche 26	282/303 (93,1)	278/306 (90,8)
Woche 36	271/301 (90,0)	270/303 (89,1)
Woche 44	259/300 (86,3)	267/297 (89,9)
Woche 52	260/294 (88,4)	258/292 (88,4)
Woche 64	233/291 (80,1)	240/289 (83,0)
Woche 76	171/285 (60,0)	174/281 (61,9)
Woche 88	36/238 (15,1)	49/234 (20,9)
Woche 100	1/74 (1,4)	0/70 (0,0)
Woche 112	0/3 (0,0)	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 antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Veränderung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-IPF

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)		Placebo (AF-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®-IPF	256/296 (86,5)	4,8 [2,9; 6,7]	254/292 (87,0)	6,9 [5,0; 8,8]	-2,1 [-4,8; 0,6]; 0,1249
Woche 64					
FIBRONEER®-IPF	231/296 (78,0)	5,2 [3,1; 7,3]	236/292 (80,8)	7,7 [5,6; 9,8]	-2,5 [-5,5; 0,5]; 0,0987

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, 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.

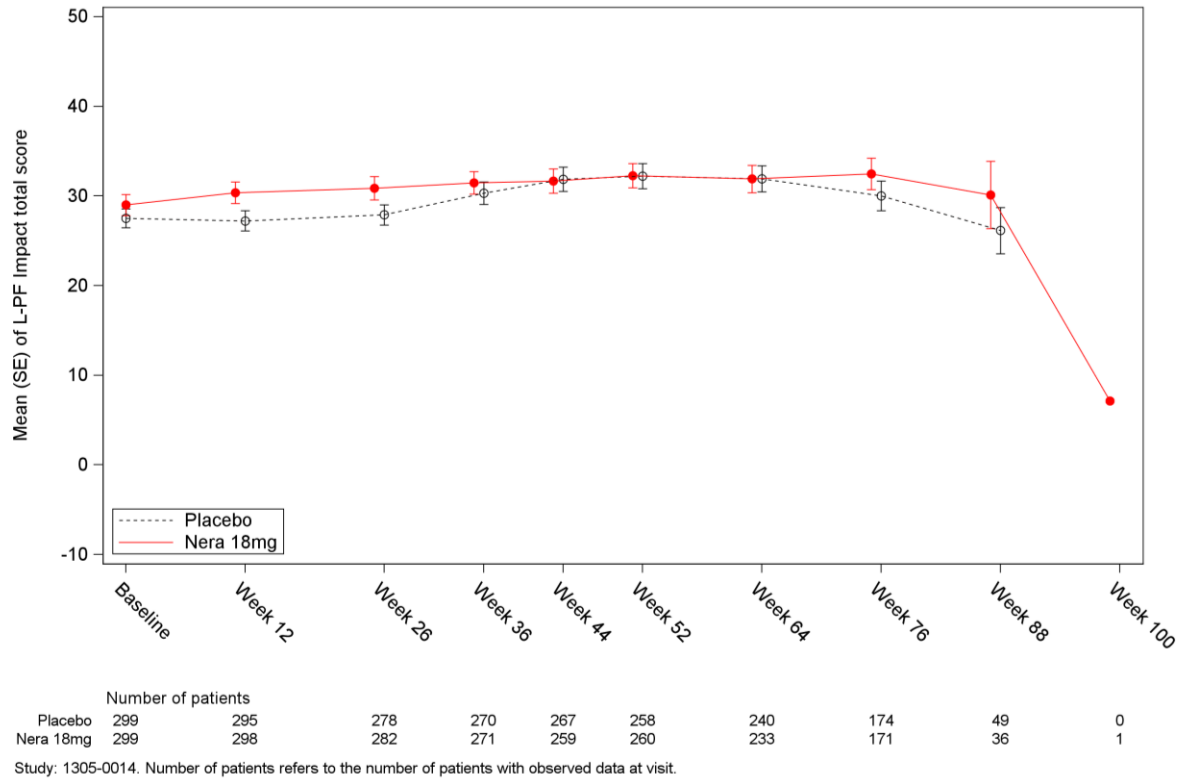


Abbildung 32: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-IPF

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores aus FIBRONEER®-IPF

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-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®-IPF	127/305 (41,6)	141/306 (46,1)	0,97 [0,76; 1,23]; 0,7833

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variablen Behandlung sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes), 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.

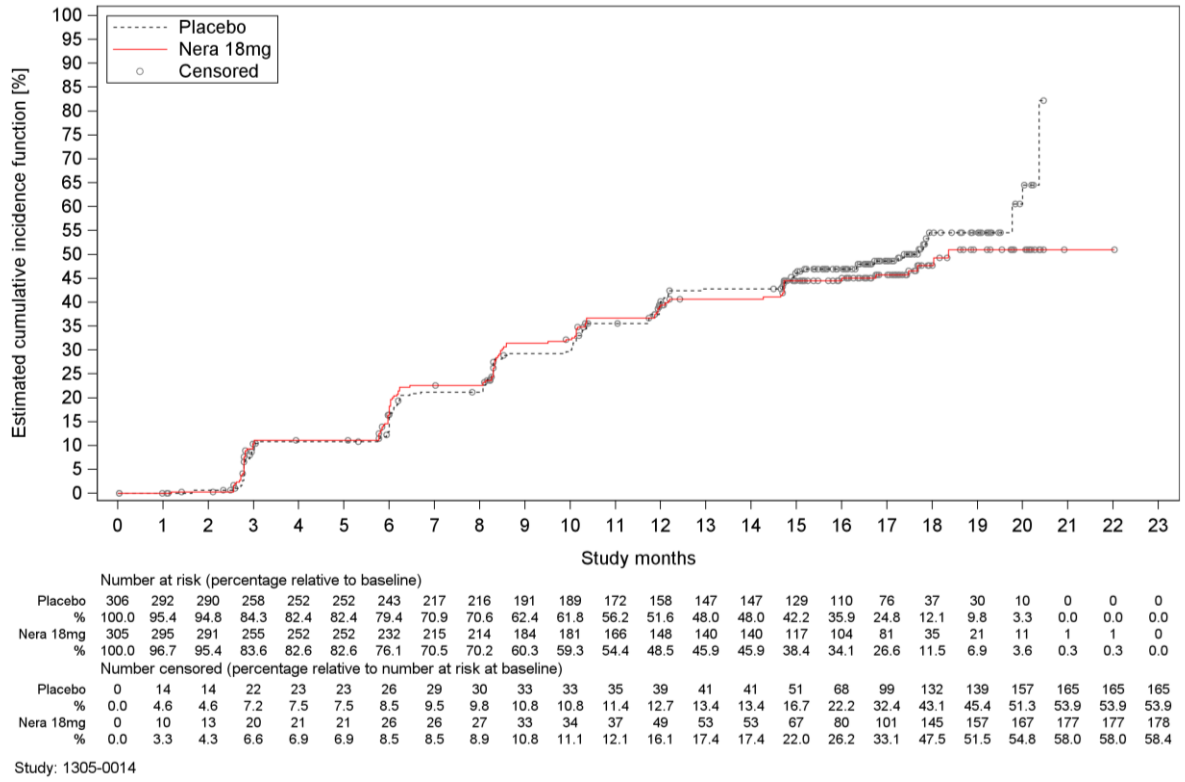


Abbildung 33: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des L-PF-Impact-Score aus FIBRONEER®-IPF

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 IPF 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®-IPF	**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. 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 Therapieabbruch führte. Zusätzlich zur Gesamtrate werden 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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF 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®-IPF 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 antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus FIBRONEER®-IPF

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-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®-IPF	299/305 (98,0)	300/306 (98,0)	1,00 [0,98; 1,02]	-0,01 [-2,50; 2,48]	0,9954
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)					
FIBRONEER®-IPF	117/305 (38,4)	106/306 (34,6)	1,11 [0,90; 1,37]	3,72 [-3,90; 11,28]	0,3396
SUE					
FIBRONEER®-IPF	133/305 (43,6)	133/306 (43,5)	1,00 [0,84; 1,20]	0,14 [-7,67; 7,96]	0,9717
UE, die zum Therapieabbruch führten					
FIBRONEER®-IPF	56/305 (18,4)	42/306 (13,7)	1,34 [0,93; 1,93]	4,64 [-1,20; 10,46]	0,1185

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®-IPF

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-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®-IPF	298/305 (97,7)	299/306 (97,7)	1,00 [0,98; 1,02]	-0,01 [-2,65; 2,63]	0,9951
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)					
FIBRONEER®-IPF	109/305 (35,7)	102/306 (33,3)	1,07 [0,86; 1,33]	2,40 [-5,11; 9,89]	0,5320
SUE					
FIBRONEER®-IPF	124/305 (40,7)	129/306 (42,2)	0,96 [0,80; 1,16]	-1,50 [-9,25; 6,28]	0,7064

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)	Behandlungseffekt[a] Intervention vs. Kontrolle		p-Wert[b]
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
UE, die zum Therapieabbruch führten					
FIBRONEER®-IPF	52/305 (17,0)	37/306 (12,1)	1,41 [0,95; 2,08]	4,96 [-0,66; 10,58]	0,0824

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.

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. Im Nerandomilast-Arm waren gastrointestinale unerwünschte Ereignisse, insbesondere Diarrhö, der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Im Placebo-Arm waren Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) der häufigste Grund für einen Therapieabbruch.

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®-IPF	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	n/N (%)	n/N (%)
UE, die zum Therapieabbruch führten	56/305 (18,4)	42/306 (13,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28/305 (9,2)	4/306 (1,3)
Diarrhö	23/305 (7,5)	2/306 (0,7)
Übelkeit	4/305 (1,3)	2/306 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9/305 (3,0)	11/306 (3,6)
Zustand verschlimmert	6/305 (2,0)	7/306 (2,3)
Asthenie	3/305 (1,0)	0/306 (0,0)
Ermüdung	0/305 (0,0)	3/306 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7/305 (2,3)	13/306 (4,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/305 (0,3)	6/306 (2,0)

FIBRONEER®-IPF	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	n/N (%)	n/N (%)
Dyspnoe	0/305 (0,0)	3/306 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3/305 (1,0)	2/306 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	2/305 (0,7)	3/306 (1,0)
Psychiatrische Erkrankungen	5/305 (1,6)	0/306 (0,0)
Angst	3/305 (1,0)	0/306 (0,0)
Gefäßerkrankungen	3/305 (1,0)	1/306 (0,3)
Vaskulitis	3/305 (1,0)	0/306 (0,0)

Die Ergebnisse für alle weiteren UE, die zum Therapieabbruch führten, sind in 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.

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 IPF 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®-IPF	UE nach SOC und PT Definition: • UE jeglichen Schweregrades, die bei

Studie	Operationalisierung
	○ mindestens 10% der Patientinnen und Patienten beobachtet wurden oder ○ 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 ○ mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. • SUE, die bei ○ mindestens 5% der Patientinnen und Patienten beobachtet wurden oder ○ 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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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 Endpunktes „UE nach SOC und PT“ erfolgte in der Studie FIBRONEER®-IPF 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®-IPF 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 antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, dem PT „Diarrhö“, der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ und dem PT „Atemwegsinfektion“ statistisch signifikante Nachteile für Nerandomilast (siehe Tabelle 4-70).

In den Analysen zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF in der SOC „Untersuchungen“ und dem PT „Diarrhö“ statistisch signifikante Nachteile für Nerandomilast (siehe Tabelle 4-70).

Es traten keine statistisch signifikanten SUE auf.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus FIBRONEER®-IPF

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-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 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
FIBRONEER®-IPF	194/305 (63,6)	139/306 (45,4)	1,40 [1,21; 1,63]	18,18 [10,31; 25,74]	**<0,0001**
PT Diarrhö					
FIBRONEER®-IPF	142/305 (46,6)	66/306 (21,6)	2,16 [1,69; 2,76]	24,99 [17,58; 32,02]	**<0,0001**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
FIBRONEER®-IPF	55/305 (18,0)	37/306 (12,1)	1,49 [1,01; 2,19]	5,94 [0,25; 11,63]	**0,0401**
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
FIBRONEER®-IPF	23/305 (7,5)	7/306 (2,3)	3,30 [1,44; 7,57]	5,25 [1,84; 8,96]	**0,0027**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
PT Atemwegsinfektion					
FIBRONEER®-IPF	20/305 (6,6)	9/306 (2,9)	2,23 [1,03; 4,82]	3,62 [0,20; 7,24]	**0,0356**
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT					
SOC Untersuchungen					
FIBRONEER®-IPF	11/305 (3,6)	3/306 (1,0)	3,68 [1,04; 13,06]	2,63 [0,18; 5,44]	**0,0301**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
PT Diarrhö					
FIBRONEER®-IPF	10/305 (3,3)	2/306 (0,7)	5,02 [1,11; 22,71]	2,63 [0,37; 5,32]	**0,0194**

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

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)	Behandlungseffekt[a] Intervention vs. Kontrolle		p-Wert[b]
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
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 IPF 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®-IPF	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:

Studie	Operationalisierung
	Die absolute *Veränderung des HADS Depression-Scores* wurde definiert als die absolute Veränderung des HADS Depression-Scores vom Ausgangswert bis Woche 64. **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.
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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF 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®-IPF 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 68,4%, bei Placebo 71,6%) 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®-IPF

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Anxiety-Score		
Ausgangswert	305/305 (100,0)	306/306 (100,0)
Woche 12	290/305 (95,1)	291/306 (95,1)
Woche 26	273/303 (90,1)	274/306 (89,5)
Woche 36	270/301 (89,7)	268/303 (88,4)
Woche 44	255/300 (85,0)	268/297 (90,2)

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Woche 52	259/294 (88,1)	257/292 (88,0)
Woche 64	199/291 (68,4)	207/289 (71,6)
Woche 76	62/285 (21,8)	73/281 (26,0)
Woche 88	9/238 (3,8)	9/234 (3,8)
Woche 100	0/74 (0,0)	0/70 (0,0)
Woche 112	0/3 (0,0)	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®-IPF

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Depressions-Score		
Ausgangswert	305/305 (100,0)	306/306 (100,0)
Woche 12	290/305 (95,1)	291/306 (95,1)
Woche 26	273/303 (90,1)	274/306 (89,5)
Woche 36	270/301 (89,7)	268/303 (88,4)
Woche 44	255/300 (85,0)	268/297 (90,2)
Woche 52	259/294 (88,1)	257/292 (88,0)
Woche 64	199/291 (68,4)	207/289 (71,6)
Woche 76	62/285 (21,8)	73/281 (26,0)
Woche 88	9/238 (3,8)	9/234 (3,8)
Woche 100	0/74 (0,0)	0/70 (0,0)
Woche 112	0/3 (0,0)	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 antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-75).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für HADS aus FIBRONEER®-IPF

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)		Placebo (AF-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®-IPF	259/298 (86,9)	0,1 [-0,2; 0,4]	257/296 (86,8)	0,2 [-0,1; 0,5]	-0,1 [-0,5; 0,3]; 0,7289
Woche 64					
FIBRONEER®-IPF	199/298 (66,8)	0,1 [-0,2; 0,4]	207/296 (69,9)	0,3 [-0,0; 0,6]	-0,2 [-0,7; 0,2]; 0,3525
HADS Depression-Score					
Veränderung des HADS Depression-Scores					
Woche 52					
FIBRONEER®-IPF	259/298 (86,9)	0,6 [0,3; 0,9]	257/296 (86,8)	0,6 [0,3; 1,0]	-0,0 [-0,5; 0,4]; 0,8787
Woche 64					
FIBRONEER®-IPF	199/298 (66,8)	0,8 [0,5; 1,1]	207/296 (69,9)	0,8 [0,4; 1,1]	0,0 [-0,5; 0,5]; 0,9298

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, kontinuierlichem Ausgangswert×Visite und unstrukturierter Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen. Das Modell enthält Daten bis Woche 64.

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)		Placebo (AF-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]
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.					

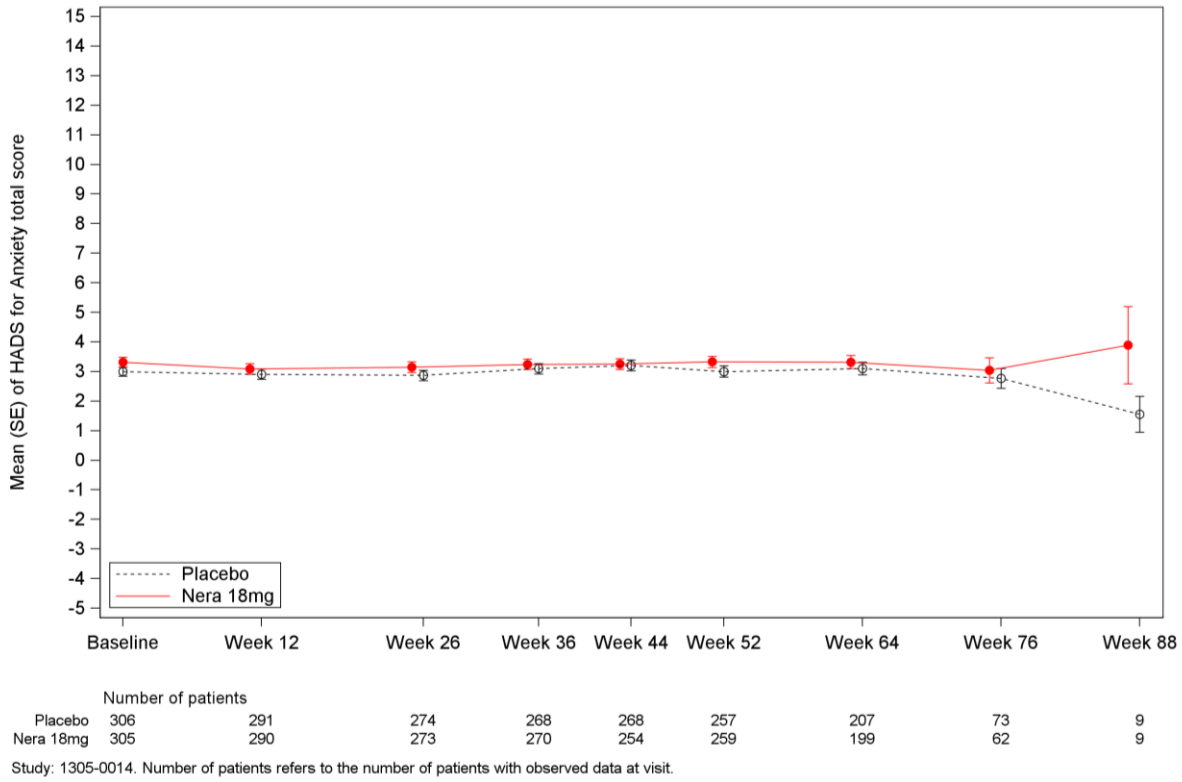


Abbildung 34: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des HADS Anxiety-Scores aus FIBRONEER®-IPF

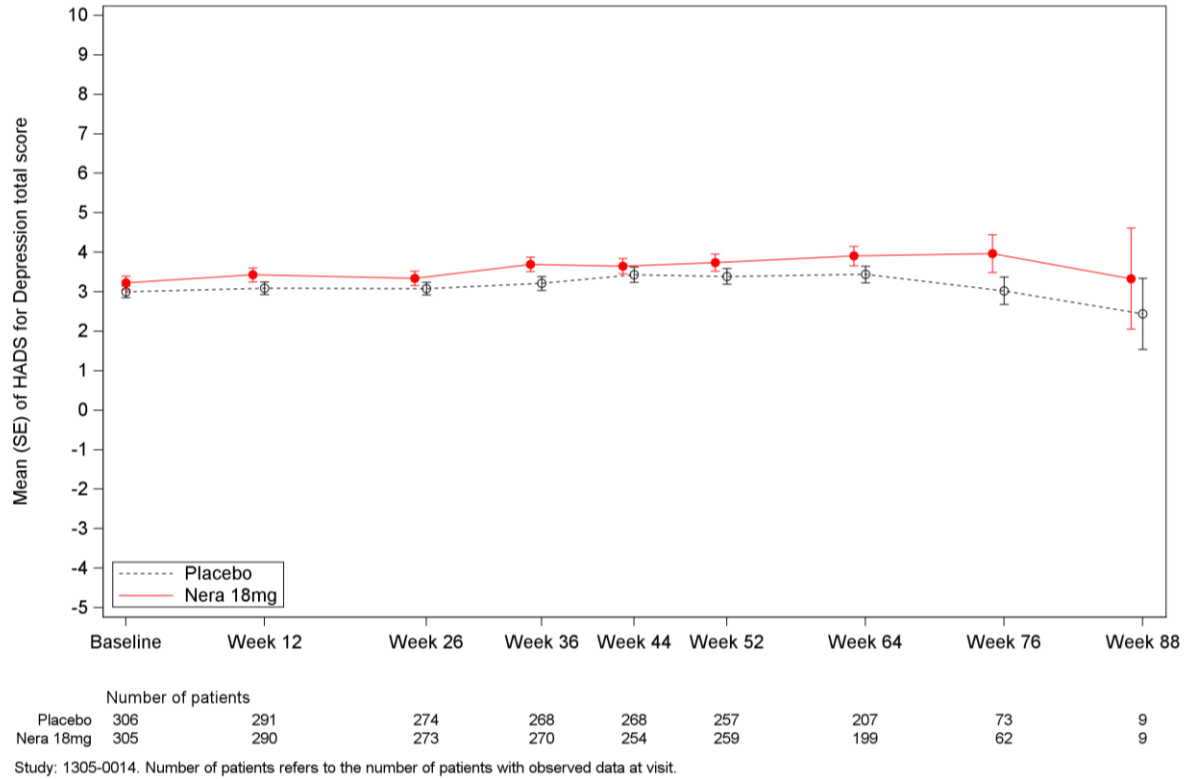


Abbildung 35: Verlaufskurve zum Endpunkt Veränderung des HADS Depression-Scores aus FIBRONEER®-IPF

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 IPF 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®-IPF	C-SSRS Suizidgedanken mit folgenden Kategorien: Typen 1-5 Gruppentypen: keine Suizidgedanken, Typ 1-3, Typ 4-5 C-SSRS Suizidales Verhalten mit folgenden Kategorien: Typen 6-10 Gruppentypen: kein suizidales Verhalten, Typ 6-9, Typ 10 (Suicide) 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 dem 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®-IPF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIBRONEER®-IPF	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®-IPF 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.

Die Auswertungskriterien waren in der Studie FIBRONEER®-IPF 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 82,1% und Placebo 83,4%) 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 4-78: Rücklaufquote für den Patientenfragebogen C-SSRS Suizidgedanken in FIBRONEER®-IPF

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Suizidgedanken		
Ausgangswert	305/305 (100,0)	306/306 (100,0)
Woche 2	302/305 (99,0)	300/306 (98,0)
Woche 6	301/305 (98,7)	300/306 (98,0)
Woche 12	294/303 (97,0)	291/306 (95,1)
Woche 18	294/303 (97,0)	287/306 (93,8)
Woche 26	285/303 (94,1)	279/305 (91,5)
Woche 36	275/301 (91,4)	271/303 (89,4)
Woche 44	263/300 (87,7)	266/297 (89,6)
Woche 52	260/294 (88,4)	260/292 (89,0)
Woche 64	239/291 (82,1)	241/289 (83,4)
Woche 76	173/285 (60,7)	179/281 (63,7)
Woche 88	38/238 (16,0)	51/234 (21,8)
Woche 100	1/74 (1,4)	0/70 (0,0)
Woche 112	0/3 (0,0)	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®-IPF

Zeitpunkt	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-Hintergrund)
	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]	Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)[a]
Suizidales Verhalten		
Ausgangswert	302/305 (99,0)	306/306 (100,0)
Woche 2	302/305 (99,0)	300/306 (98,0)
Woche 6	301/305 (98,7)	300/306 (98,0)
Woche 12	294/303 (97,0)	291/306 (95,1)
Woche 18	294/303 (97,0)	287/306 (93,8)
Woche 26	285/303 (94,1)	279/305 (91,5)
Woche 36	275/301 (91,4)	271/303 (89,4)
Woche 44	263/300 (87,7)	266/297 (89,6)
Woche 52	260/294 (88,4)	260/292 (89,0)
Woche 64	239/291 (82,1)	241/289 (83,4)
Woche 76	173/285 (60,7)	179/281 (63,7)
Woche 88	38/238 (16,0)	51/234 (21,8)
Woche 100	1/74 (1,4)	0/70 (0,0)
Woche 112	0/3 (0,0)	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 nur eine Patientin oder ein Patient zeigte suizidales Verhalten. 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®-IPF: stärkste Ausprägung von Suizidgedanken bzw. suizidalem Verhalten über die Gesamtstudiendauer

FIBRONEER®-IPF 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 (AF-Hintergrund)	299/305 (98,0)	4/305 (1,3)	2/305 (0,7)	305/305 (100,0)	0/305 (0,0)	0/305 (0,0)
Placebo (AF-Hintergrund)	298/306 (97,4)	7/306 (2,3)	0/306 (0,0)	305/306 (99,7)	1/306 (0,3)	0/306 (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®-IPF: schlechteste C-SSRS-Kategorie im Studienverlauf je nach zu Baseline vorhandener C-SSRS-Kategorie über die Gesamtstudiendauer

FIBRONEER®-IPF 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 (AF-Hintergrund)	keine Suizidgedanken	303/305 (99,3)	298/305 (97,7)	4/305 (1,3)	1/305 (0,3)
	Typ 1-3	2/305 (0,7)	1/305 (0,3)	0/305 (0,0)	1/305 (0,3)
	Typ 4-5	0/305 (0,0)	0/305 (0,0)	0/305 (0,0)	0/305 (0,0)
Placebo (AF-Hintergrund)	keine Suizidgedanken	306/306 (100,0)	298/306 (97,4)	8/306 (2,6)	0/306 (0,0)
	Typ 1-3	0/306 (0,0)	0/306 (0,0)	0/306 (0,0)	0/306 (0,0)
	Typ 4-5	0/306 (0,0)	0/306 (0,0)	0/306 (0,0)	0/306 (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 IPF 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 antifibrotischer Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-IPF nach Endpunkt gegeben.

Tabelle 4-82 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Antifibrotische Hintergrundtherapie zum Ausgangswert**
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®-IPF (AF-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Antifibrotische Hintergrundtherapie zum Ausgangswert**
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]

Endpunkt FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Antifibrotische Hintergrundtherapie zum Ausgangswert**
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]
UE jeglichen Schweregrades unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	●[b]	●[b]	●[b]	○	●[b]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	○	○	○	○	○
SUE	●[b]	●[b]	●[b]	○	●[b]
SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	○	○	○	○	○
UE, die zum Therapieabbruch führten	●[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]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT	●[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

Endpunkt FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Antifibrotische Hintergrundtherapie zum Ausgangswert**
●: 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®-IPF 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®-IPF

Endpunkt FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Antifibrotische Hintergrundtherapie zum Ausgangswert**
Mortalität					
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache	0,6392	0,1956	0,4601	0,1510	0,3363
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Sensitivitätsanalyse)	0,6378	0,1893	0,4628	0,1484	0,3346
Morbidität					
Veränderung der FVC[a]	0,8572	0,6360	0,4985	0,9287	0,8669
Zeit bis zur ersten CT-bestätigen akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache	0,7652	0,2399	0,7488	0,2559	0,1734

Endpunkt FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Antifibrotische Hintergrundtherapie zum Ausgangswert**
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache	0,7410	0,2528	0,3054	0,1990	0,1682
Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation	0,6055	0,5611	0,9058	0,8283	0,4786
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation	0,5084	0,6666	0,3356	0,7028	0,3080
Zeit bis zur ersten CT-bestätigen akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache (Sensitivitätsanalyse)	0,7609	0,2363	0,7500	0,2524	0,1721
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache (Sensitivitätsanalyse)	0,7356	0,2495	0,3050	0,1979	0,1676
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache	0,4027	0,4918	0,1722	0,4184	0,9487
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung oder akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache	0,6154	0,4977	0,1091	0,2365	0,5620
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung	0,4328	0,6638	0,3120	0,6389	0,9401
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache	0,3310	0,3691	0,1627	0,1259	0,5399
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung	0,3515	0,5002	0,1951	0,1852	0,4474
Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie	0,4599	0,1658	0,5464	0,9365	0,1155
Zeit zum Beginn einer Sauerstofftherapie, zur Verschlechterung der Bedarfssituation oder zur Erhöhung der Sauerstoffzufuhr	0,1229	0,1481	0,7476	0,2349	0,7323
Veränderung des L-PF-Gesamtscores[a]	0,7044	0,3988	0,1648	0,8309	0,7734
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores[a]	0,6563	0,3389	0,1550	0,9260	0,8081

Endpunkt FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Antifibrotische Hintergrundtherapie zum Ausgangswert**
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores[a]	0,9554	0,9308	0,9111	0,7643	0,5807
Veränderung des L-PF-Husten-Scores[a]	0,6628	0,1476	**0,0367**	0,7429	0,6550
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores[a]	0,6223	0,3303	0,2399	0,3642	0,6028
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores um ≥15 Punkte	0,2269	0,6342	0,0925	0,2629	0,1709
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um ≥15 Punkte	0,7717	0,4421	0,6350	0,7857	0,8090
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um ≥15 Punkte	0,8774	0,8061	0,6758	0,6901	0,3545
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um ≥15 Punkte	0,4071	0,2953	0,2953	0,6203	0,3886
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores um ≥15 Punkte	0,8863	0,7101	0,6016	0,8203	0,0910
Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Scores[a]	0,6421	0,8202	0,4926	0,6587	0,6892
Veränderung des PGI-S Husten-Scores[a]	0,6652	0,7419	0,8226	0,2842	0,9830
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Scores um ≥1 Punkt	0,2953	0,1930	0,1636	0,9183	0,5709
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores um ≥1 Punkt	0,5271	0,2144	0,2601	**0,0109**	0,6278
Lebensqualität und Gesundheitszustand					
Veränderung des EQ-5D VAS[a]	0,7093	0,9078	0,6501	0,3424	0,8598
Veränderung des L-PF-Impact-Scores[a]	0,7659	0,3453	0,2268	0,8598	0,7181
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores um ≥15 Punkte	0,7901	0,4894	0,7786	0,6570	0,6955
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrads	0,9229	0,8198	0,9699	0,2537	0,6205
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrads unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	0,9220	0,8173	0,5634	0,1251	0,6428

Endpunkt FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund)	**Alter**	**Geschlecht**	**FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes)**	**Region**	**Antifibrotische Hintergrundtherapie zum Ausgangswert**
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,5501	0,4303	0,5757	0,0793	0,1477
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	0,5986	0,4909	0,7346	0,0794	0,1678
Gesamtrate SUE	0,5270	0,3379	0,2757	0,0540	0,2161
Gesamtrate SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	0,5499	0,3774	0,4354	0,0658	0,3828
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,4162	**0,0302**	0,5165	0,1008	0,2732
UE, die zum Therapieabbruch führten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	0,2831	**0,0374**	0,6512	0,0660	0,0502
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT					
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,6922	0,2622	0,2668	0,5243	0,8073
PT Diarrhö	0,5903	0,2322	0,0865	0,3222	0,3740
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,3960	0,7247	0,2646	0,3475	0,2416
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,9428	0,1937	0,5549	0,1503	**0,0499**
PT Atemwegsinfektion	0,6254	0,4051	0,1576	0,9162	0,2798
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT					
SOC Untersuchungen	0,3494	0,7066	n.d.	n.d.	0,6101
PT Diarrhö	n.d.	0,3587	0,9191	n.d.	0,4729
Weitere Sicherheitsendpunkte					
Veränderung des HADS Anxiety-Scores[a]	0,4651	0,2141	0,6585	**0,0076**	0,1688
Veränderung des HADS Depression-Scores[a]	0,5213	**0,0422**	0,9677	**0,0131**	**0,0113**

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 den Endpunkt Veränderung des L-PF-Husten Scores in der Kategorie FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes), für die Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores ≥1 Punkt in der Kategorie Region, für die UE, die

zum Therapieabbruch führten, sowie für die UE, die zum Therapieabbruch führten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen in der Kategorie Geschlecht, sowie für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ in der Kategorie Antifibrotische Hintergrundtherapie.

Für den HADS Depression-Score traten statistisch signifikante Interaktionen in den Kategorien Geschlecht, Region und Antifibrotische Hintergrundtherapie auf. Für den HADS Anxiety-Score trat eine statistisch signifikante Interaktion in der Kategorie Region auf.

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Veränderung des L-PF aus FIBRONEER®-IPF

Studie FIBRONEER®-IPF	**18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)**		**Placebo (AF-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-Husten-Scores zu Woche 64					
FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) (p-Wert des Interaktionstests = **0,0367**[e])					
≤70%	72/108 (66,7)	4,7 [0,6; 8,7]	78/103 (75,7)	10,9 [6,9; 14,9]	-6,2 [-11,9; -0,6]; **0,0315** -0,35 [-0,67; -0,03]
>70%	161/192 (83,9)	4,2 [1,4; 7,0]	161/195 (82,6)	3,1 [0,2; 5,9]	1,2 [-2,8; 5,1]; 0,5665

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.
c: 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.
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 4-85: Subgruppenergebnisse für Verschlechterung des PGI-S aus FIBRONEER®-IPF

Studie FIBRONEER®-IPF	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund) n/N (%)	Placebo (AF-Hintergrund) n/N (%)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle HR [95%-KI]; p-Wert[a]
Verschlechterung des PGI-S			
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores ≥1 Punkt			
Region (p-Wert des Interaktionstests = **0,0109**)			
Europa	76/136 (55,9)	87/136 (64,0)	1,03 [0,76; 1,40]; 0,8468
Asien	44/79 (55,7)	48/72 (66,7)	0,62 [0,41; 0,93]; **0,0218**
Kanada und USA	43/56 (76,8)	47/75 (62,7)	1,54 [1,01; 2,34]; **0,0449**
Rest der Welt	24/34 (70,6)	13/23 (56,5)	1,62 [0,82; 3,19]; 0,1615

a: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit den kategorialen Variablen Behandlung und Subgruppe, 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 PGI-S-Score zum Ausgangswert adjustiert.

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.

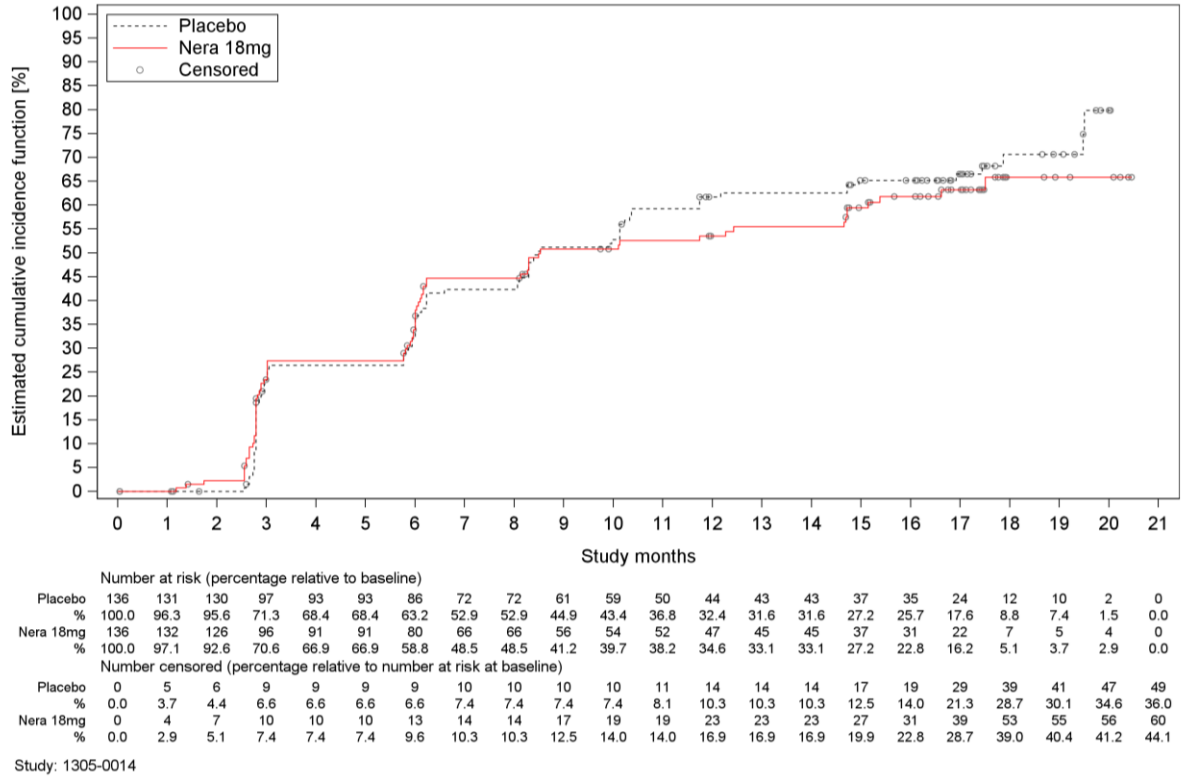


Abbildung 36: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores der Subgruppenanalyse Region: Europa aus FIBRONEER®-IPF

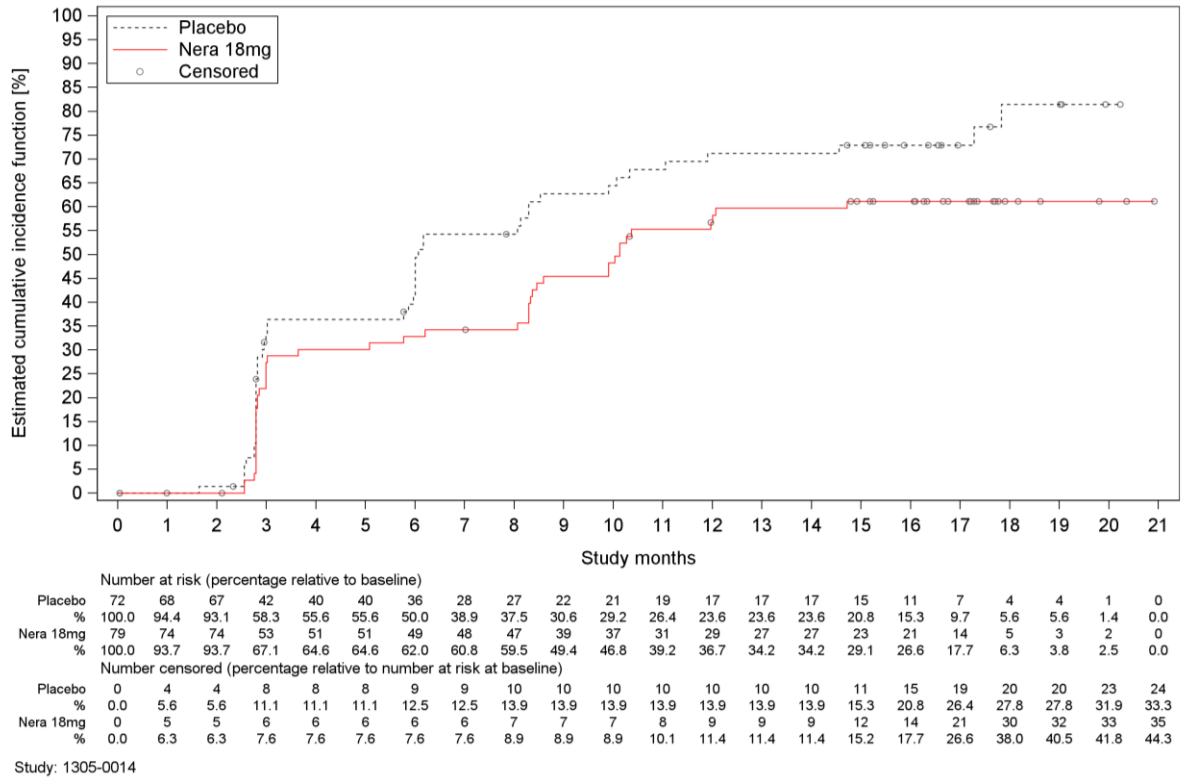
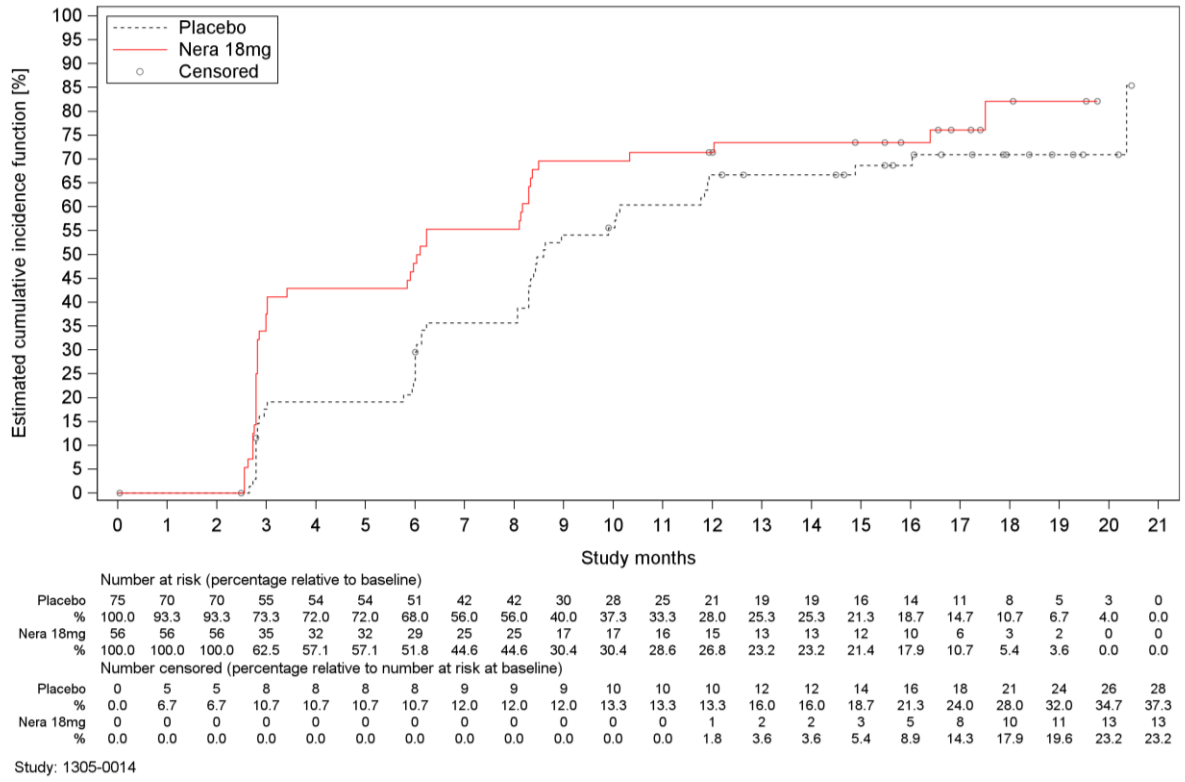


Abbildung 37: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores der Subgruppenanalyse Region: Asien aus FIBRONEER®-IPF



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	75	70	70	55	54	54	51	42	42	30	28	25	21	19	19	16	14	11	8	5	3	0
%	100.0	93.3	93.3	73.3	72.0	72.0	68.0	56.0	56.0	40.0	37.3	33.3	28.0	25.3	25.3	21.3	18.7	14.7	10.7	6.7	4.0	0.0
Nera 18mg	56	56	56	35	32	32	29	25	25	17	17	16	15	13	13	12	10	6	3	2	0	0
%	100.0	100.0	100.0	62.5	57.1	57.1	51.8	44.6	44.6	30.4	30.4	28.6	26.8	23.2	23.2	21.4	17.9	10.7	5.4	3.6	0.0	0.0

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

Placebo	0	5	5	8	8	8	8	9	9	9	10	10	10	12	12	14	16	18	21	24	26	28
%	0.0	6.7	6.7	10.7	10.7	10.7	10.7	12.0	12.0	12.0	13.3	13.3	13.3	16.0	16.0	18.7	21.3	24.0	28.0	32.0	34.7	37.3
Nera 18mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	3	5	8	10	11	13	13
%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.8	3.6	3.6	5.4	8.9	14.3	17.9	19.6	23.2	23.2

Study: 1305-0014

Abbildung 38: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores der Subgruppenanalyse Region: Kanada und USA aus FIBRONEER®-IPF

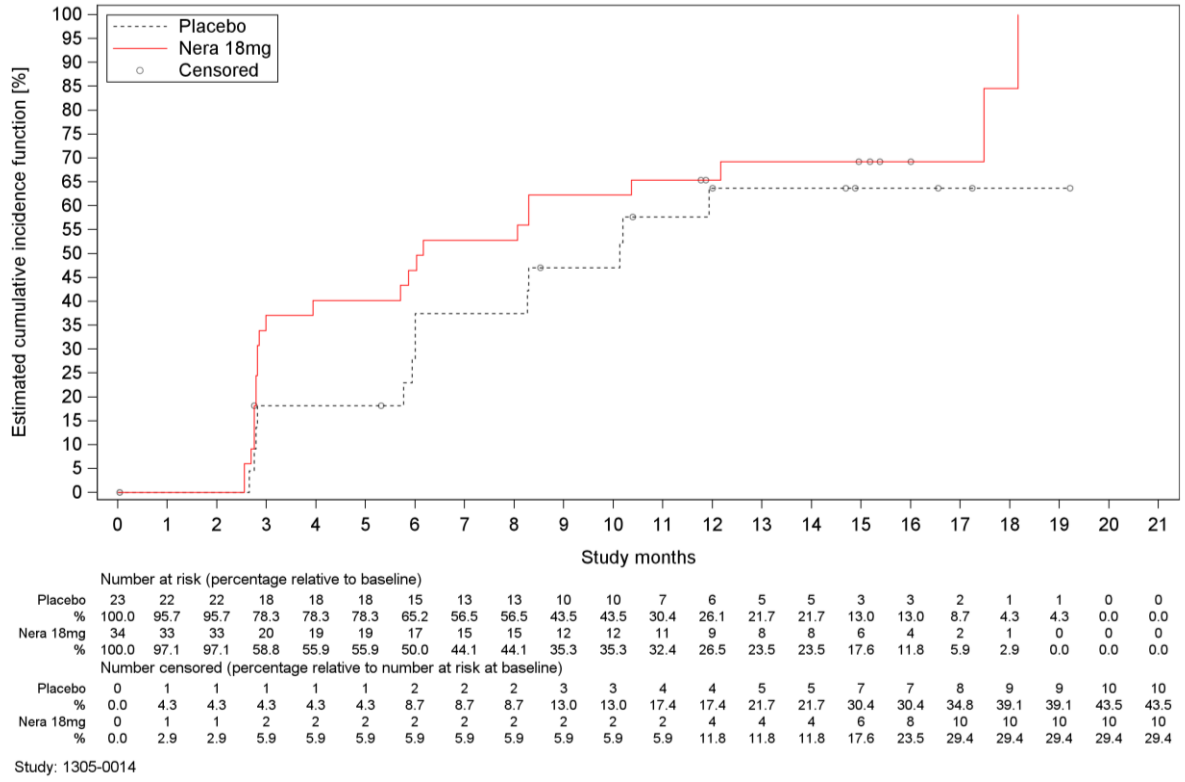


Abbildung 39: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Verschlechterung des PGI-S Husten-Scores der Subgruppenanalyse Region: Rest der Welt aus FIBRONEER®-IPF

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten UE aus FIBRONEER®-IPF

Studie FIBRONEER®-IPF	**18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)**	**Placebo (AF-Hintergrund)**	**Behandlungseffekt[a]: Intervention vs. Kontrolle**		**p-Wert[b]**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	
Gesamtraten UE					
UE, die zum Therapieabbruch führten					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests = **0,0302[c]**)					
männlich	41/255 (16,1)	42/269 (15,6)	1,03 [0,69; 1,53]	0,47 [-5,80; 6,78]	0,8841
weiblich	15/50 (30,0)	0/37 (0,0)	>10 [1,43; >99]	30,00 [15,61; 43,75]	**0,0004**

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.
c: Der p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Test für Homogenität der RRs.

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.

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen aus FIBRONEER®-IPF

Studie FIBRONEER®-IPF	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-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, die zum Therapieabbruch führten					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests = **0,0374**[c])					
männlich	38/255 (14,9)	37/269 (13,8)	1,08 [0,71; 1,65]	1,15 [-4,87; 7,22]	0,7078
weiblich	14/50 (28,0)	0/37 (0,0)	>10 [1,33; >99]	28,00 [13,88; 41,67]	**0,0007**

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.
c: Der p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Test für Homogenität der RRs.

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.

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT aus FIBRONEER®-IPF

Studie FIBRONEER®-IPF	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)	Placebo (AF-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 Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Antifibrotische Hintergrundtherapie (p-Wert des Interaktionstests = **0,0499**[c])					
Nintedanib	34/178 (19,1)	15/173 (8,7)	2,20 [1,25; 3,90]	10,43 [3,19; 17,66]	**0,0048**
Pirfenidon	21/127 (16,5)	22/133 (16,5)	1,00 [0,58; 1,73]	-0,01 [-9,07; 9,15]	0,9990

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.
c: Der p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Test für Homogenität der RRs.

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.

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für HADS aus FIBRONEER®-IPF

Studie FIBRONEER®-IPF	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)		Placebo (AF-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 zu Woche 64					
Region (p-Wert des Interaktionstests = **0,0076**[e])					
Europa	87/133 (65,4)	0,5 [-0,0; 1,0]	96/134 (71,6)	0,1 [-0,4; 0,6]	0,4 [-0,3; 1,1]; 0,3059
Asien	56/76 (73,7)	-0,2 [-0,9; 0,4]	47/68 (69,1)	0,5 [-0,2; 1,2]	-0,7 [-1,7; 0,2]; 0,1335
Kanada und USA	41/56 (73,2)	-0,1 [-0,9; 0,6]	49/71 (69,0)	0,1 [-0,6; 0,8]	-0,2 [-1,2; 0,8]; 0,6390
Rest der Welt	15/33 (45,5)	-0,3 [-1,4; 0,8]	15/23 (65,2)	1,7 [0,5; 2,9]	-2,0 [-3,7; -0,4]; **0,0161** -0,86 [-1,59; -0,13]
HADS Depression-Score					
Veränderung des HADS Depression-Scores zu Woche 64					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests = **0,0422**[e])					
männlich	170/248 (68,5)	0,9 [0,5; 1,2]	176/259 (68,0)	0,7 [0,3; 1,0]	0,2 [-0,3; 0,7]; 0,4084
weiblich	29/50 (58,0)	0,3 [-0,5; 1,2]	31/37 (83,8)	1,5 [0,6; 2,4]	-1,2 [-2,4; 0,1]; 0,0633
Region (p-Wert des Interaktionstests = **0,0131**[e])					
Europa	87/133 (65,4)	1,2 [0,7; 1,7]	96/134 (71,6)	0,6 [0,1; 1,0]	0,6 [-0,1; 1,3]; 0,0746
Asien	56/76 (73,7)	0,6 [-0,1; 1,2]	47/68 (69,1)	1,2 [0,5; 1,9]	-0,6 [-1,6; 0,3]; 0,1840
Kanada und USA	41/56 (73,2)	0,5 [-0,3; 1,2]	49/71 (69,0)	0,6 [-0,0; 1,3]	-0,1 [-1,2; 0,9]; 0,7757
Rest der Welt	15/33 (45,5)	0,1 [-1,0; 1,3]	15/23 (65,2)	1,2 [0,0; 2,5]	-1,1 [-2,8; 0,5]; 0,1861
Antifibrotische Hintergrundtherapie (p-Wert des Interaktionstests = **0,0113**[e])					
Nintedanib	112/172 (65,1)	1,0 [0,5; 1,4]	116/167 (69,5)	0,4 [-0,0; 0,9]	0,6 [-0,1; 1,2]; 0,0787
Pirfenidon	87/126 (69,0)	0,6 [0,0; 1,1]	91/129 (70,5)	1,2 [0,7; 1,7]	-0,7 [-1,4; 0,0]; 0,0669

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.

Studie FIBRONEER®-IPF	18 mg Nerandomilast (AF-Hintergrund)		Placebo (AF-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]

b: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.
c: 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.
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 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.

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 4-90: 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®-IPF[a]	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
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Nintedanib)					
TOMORROW (1199.30)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Nintedanib 50 mg (1x täglich) 50 mg 100 mg 150 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
1199.31	nein	ja	abgeschlossen	14 Tage bzw. 28 Tage	Nintedanib 50 mg 100 mg 150 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
INPULSIS®-1 (1199.32)	nein[b]	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Nintedanib 150 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
INPULSIS®-ON (1199.33)	nein	ja	abgeschlossen	-	Nintedanib 100 mg 150 mg je 2x täglich, per os
INPULSIS®-2 (1199.34)	nein[b]	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Nintedanib 150 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
1199.35	nein	ja	abgeschlossen	-	Nintedanib 50 mg (1x täglich) 50 mg 100 mg 150 mg je 2x täglich, per os; Studienteilnehmern wurde nach 3 Monaten angeboten auf die Dosierung 150 mg 2x täglich zu eskalieren
INSTAGE (1199.36)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Nintedanib 150 mg 2x täglich plus Sildenafil 20 mg oder Placebo 3x täglich, per os
1199.40	nein	ja	abgeschlossen	-	Nintedanib 150 mg 2x täglich, per os (begleitend zu Pirfenidon)
1199.187	nein	ja	abgeschlossen	24-78 Wochen	Nintedanib 150 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os
INJOURNEY (1199.222)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Nintedanib 150 mg 2x täglich vs. Nintedanib 150 mg 2x täglich plus Pirfenidon bis zu 3x täglich, per os

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
INMARK (1199.227)	nein	ja	abgeschlossen	12-52 Wochen	Nintedanib 150 mg vs. Placebo je 2x täglich, per os in den ersten 12 Wochen, danach Nintedanib 150 mg 2x täglich, per os, für alle Patienten
1199.229	nein	ja	abgeschlossen	24 Tage	Nintedanib 150 mg bis zu 2x täglich plus Pirfenidon bis zu 3x täglich, per os
1199.305	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	4 Zyklen Carboplatin plus nab-Paclitaxel (100 mg/m^2) alle 3 Wochen vs. 4 Zyklen Carboplatin plus nab-Paclitaxel (100 mg/m^2) kombiniert mit Nintedanib (150 mg bis zu 2x täglich) alle 3 Wochen gefolgt von Nintedanib (150 mg bis zu 2x täglich) als alleinige Medikation
FITNESS (17082106)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Nintedanib vs. Nintedanib plus pulmonale Rehabilitation
HOPE-IPF (1199.0253)	nein	nein	abgeschlossen	26 Wochen	Standard pulmonale Rehabilitation vs. pulmonale Rehabilitation mit 60% Sauerstoff
1199-0329	nein	ja	Abgebrochen	24 Monate	Nintedanib 150 mg 2x täglich vs. Placebo in IPF-Patienten mit Lungentransplantation
1199-0324	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Nintedanib 150 mg 2x täglich vs. Nintedanib150 mg 2x täglich plus pulmonale Rehabilitation

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 4-90 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 4-90 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 4-91: 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 (Nerandomilast)	
FIBRONEER®-ILD	Abweichende Patientenpopulation (progressive pulmonale Fibrose)
1305-0012	Zu kurze Studiendauer (16 Wochen)
1305-0013	Zu kurze Studiendauer (12 Wochen, danach einarmig)
FIBRONEER®-SARD	Abweichende Patientenpopulation (andere ILD) Keine Studienergebnisse (laufende Studie)
CONQUEST	Abweichende Patientenpopulation (andere ILD) Keine Studienergebnisse (laufende Studie)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Nintedanib)	
1199.31	Zu kurze Studiendauer (14-28 Tage)
1199.33 (INPULSIS®-ON)	Open-label Extension der 1199.32/1199.34; einarmige Studie
1199.35	Open-label Extension der 1199.30; nicht-randomisiert
1199.36 (INSTAGE)	Falscher Komparator
1199.40	Open-label Extension der 1199.31; einarmige Studie
1199.222 (INJOURNEY)	Falscher Komparator
1199.227 (INMARK)	Zu kurze Studiendauer (12 Wochen, danach einarmig)
1199.229	Nicht-randomisiert
1199.305	Zu kurze Studiendauer (12 Wochen)
FITNESS (17082106)	Falscher Komparator
HOPE-IPF (1199.0253)	Falscher Komparator
1199-0329	Laufende Studie ohne Ergebnisse
1199-0324	Falscher Komparator
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)

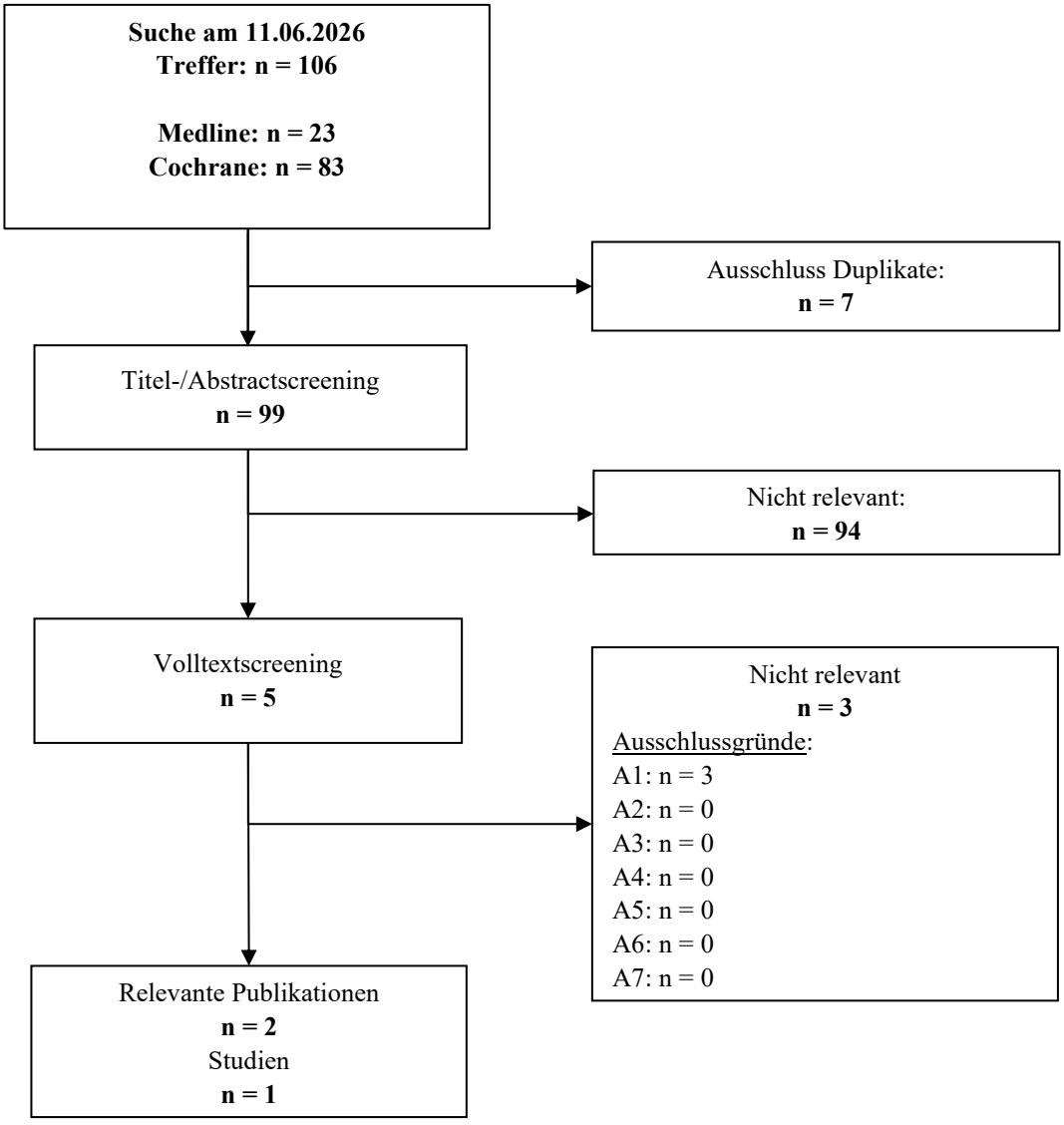


Abbildung 40: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen adjustierten indirekten Vergleich

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 wurde drei Publikationen ausgeschlossen, somit verblieben zwei relevante Publikation (siehe Abbildung 40).

Systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zVT Nintedanib gegenüber Placebo bzw. Placebo + BSC

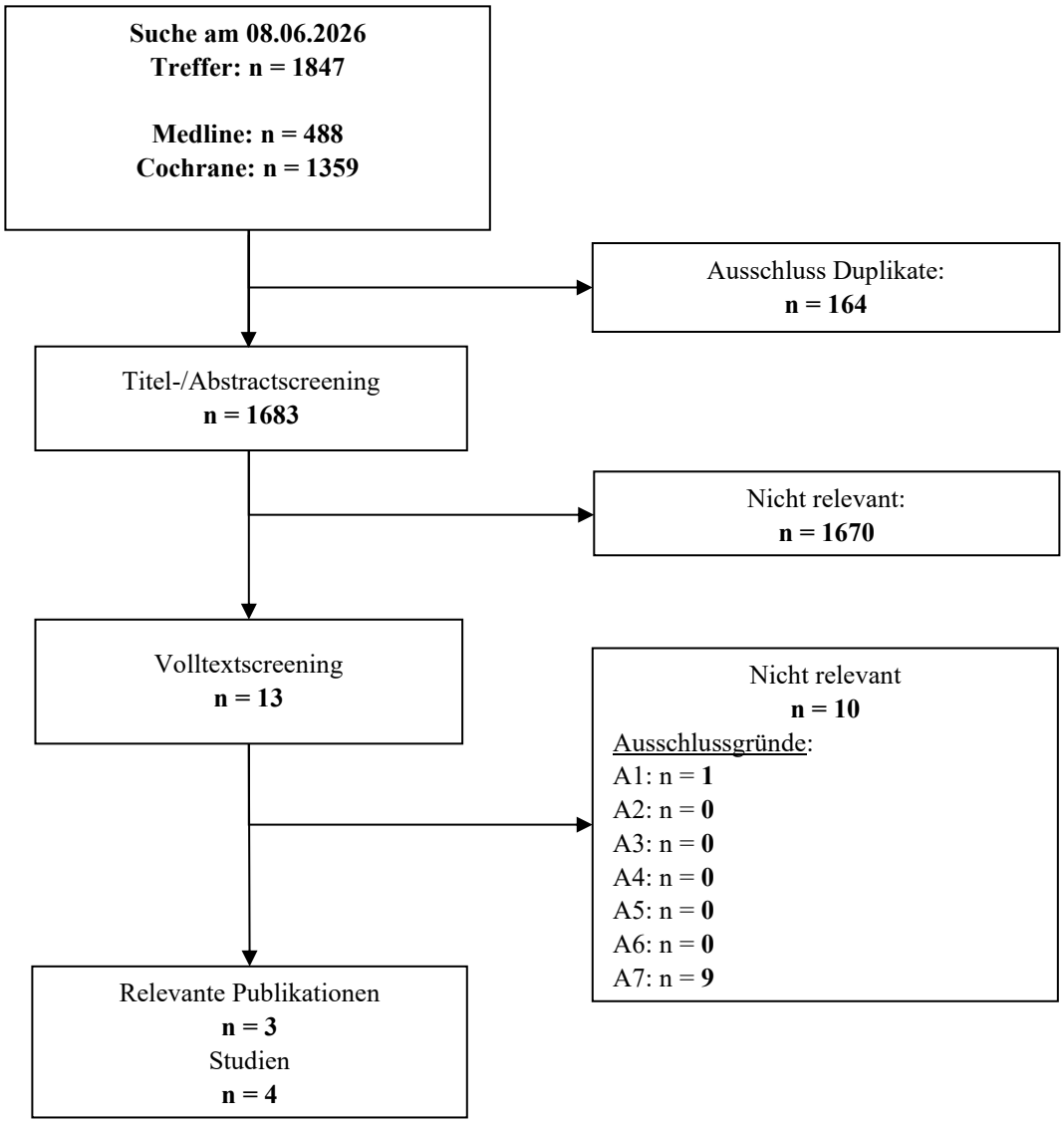


Abbildung 41: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT für einen adjustierten indirekten Vergleich
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 1670 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 13 Treffer wurden im Volltext gesichtet. Es wurden 10 Publikationen ausgeschlossen, somit verblieben drei relevante Publikationen (siehe Abbildung 41).

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 4-90) 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 4-92: 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®-IPF[c]	ClinicalTrials.gov (NCT05321069) [93] EU-CTR (2022-001091-34) [94]	ja	nein	abgeschlossen
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Nintedanib)				
INPULSIS®-1 (1199.32)	ClinicalTrials.gov (NCT01335464) [98] EU-CTR (2010-024251-87) [99]	ja	ja	abgeschlossen
INPULSIS®-2 (1199.34)	ClinicalTrials.gov (NCT01335477) [100] EU-CTR (2010-024252-29) [101]	ja	ja	abgeschlossen
1199.187	ClinicalTrials.gov (NCT01979952) [102]	ja	ja	abgeschlossen
TOMORROW (1199.30)	ClinicalTrials.gov (NCT00514683) [103] EU-CTR (2006-002875-42) [104]	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 4-92 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 4-90*) 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 4-93: 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® -IPF[b]	Nicht zutreffend			
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Nintedanib)				
INPULSIS®-1 (1199.32)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-04-15-D-450) [105] IQWiG Nutzen-bewertung (A19-36) [6] IQWiG Addendum (A19-64) [106] Beschlusstext [3] Tragende Gründe zum Beschluss [77]	ja	ja	ja
INPULSIS®-2 (1199.34)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-04-15-D-450) [105] IQWiG Nutzen-bewertung (A19-36) [6] IQWiG Addendum (A19-64) [106]	ja	ja	ja

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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)
	Beschlusstext [3] Tragende Gründe zum Beschluss [77]			
1199.187	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-04-15-D-450) [105] IQWiG Nutzen-bewertung (A19-36) [6] IQWiG Addendum (A19-64) [106] Beschlusstext [3] Tragende Gründe zum Beschluss [77]	ja	ja	ja
TOMORROW (1199.30)	IQWiG Nutzen-bewertung (A19-36) [6] IQWiG Addendum (A19-64) [106] Beschlusstext [3] Tragende Gründe zum Beschluss [77]	ja	ja	ja

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 4-93 *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.

4.3.2.1.1.5 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 4-94: 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])
gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Zu bewertendes Arzneimittel (Nerandomilast), placebokontrolliert						
FIBRONEER®-IPF[e]	ja	ja	nein	ja [95]	ja [93, 94]	ja [96, 97]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Nintedanib), placebokontrolliert						
INPULSIS®-1 (1199.32)	nein	ja	nein	ja [107]	ja [98, 99]	ja [108]
INPULSIS®-2 (1199.34)	nein	ja	nein	ja [109]	ja [100, 101]	ja [108]
1199.187	nein	ja	nein	ja [110]	ja [102]	ja [111]
TOMORROW (1199.30)	nein	ja	nein	ja [53]	ja [103, 104]	ja [112]

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 IPF, 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®-IPF identifizieren.

Die systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche konnte für Patientinnen und Patienten mit IPF, 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 INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und die doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte multizentrische Phase-II Studie TOMORROW identifizieren. Alle vier Studien wurden bereits im Rahmen der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet IPF bei Erwachsenen bewertet [3, 77]. Für den indirekten Vergleich werden die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung zu Nintedanib herangezogen [6, 106].

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 Ein- beziehungsweise 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.***

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®-IPF haben 22% der Patientinnen und Patienten zu Behandlungsbeginn keine antifibrotische Therapie mit Nintedanib oder Pirfenidon erhalten. Ergänzend wird ein adjustierter indirekter Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib durchgeführt. Mit den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW liegen hierfür vier geeignete RCT vor, in denen Nintedanib gegenüber BSC/Placebo verglichen wird. Die Charakteristika der in den indirekten Vergleich eingehenden Studien werden nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-95: 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®-IPF (non-AF)	Siehe Tabelle 4-14	Siehe Tabelle 4-14	Nerandomilast 9 mg[a]: 2x täglich, per os N=392 Nerandomilast 18 mg[a]: 2x täglich, per os N=392, davon non-AF (N=87) Placebo: 2x täglich, per os N=393, davon non-AF (N=87)	Siehe Tabelle 4-14	Siehe Tabelle 4-14	Siehe Tabelle 4-14
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nintedanib)						
INPULSIS®-1	zweiarmig, randomisiert (3:2), doppelblind, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥40 Jahre) mit IPF-Diagnose nach ATS/ERS/JRS/ ALAT-Richtlinien, DL_{CO} 30-79%, FVC ≥50%	Nintedanib: 150 mg 2x täglich, per os N=309 (bei Auftreten bestimmter UE ggf. Dosisreduktion	52 Wochen *Follow-up*: 28 Tage nach Beendigung der Therapie	98 Studien-zentren in 13 Ländern (Australien, Belgien, China, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Indien, Irland,	Primärer Endpunkt: • Jährliche FVC-Abnahme (ml) Key sekundäre Endpunkte

			auf 100 mg möglich) Placebo: 2x täglich, per os N=206		Israel, Italien, Japan, UK, USA) 5/2011 – 10/2013	• Veränderung SGRQ Gesamtscore • Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation (adjudiziert) Weitere Endpunkte (im indirekten Vergleich betrachtet): • Zeit bis zum Tod • Veränderung EQ-5D • UE
INPULSIS®-2	zweiarmig, randomisiert (3:2), doppelblind, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥40 Jahre) mit IPF-Diagnose nach ATS/ERS/JRS/ ALAT-Richtlinien, DL_{CO} 30-79%, FVC ≥50%	Nintedanib 150 mg 2x täglich, per os N=331 (bei Auftreten bestimmter UE ggf. Dosisreduktion auf 100 mg möglich) Placebo 2x täglich, per os N=220	52 Wochen Follow-up: 28 Tage nach Beendigung der Therapie	107 Studienzentren in 17 Ländern (Kanada, Chile, China, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Indien, Japan, Korea, Mexiko, Niederlande, Portugal, Russland, Spanien, Türkei, USA) 05/2011 – 10/2013	homogenes Studiendesign zu INPULSIS®-1

1199.187	Zweiarmig, randomisiert (1:1), doppelblind, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase IIIb	Erwachsene (≥40 Jahre) mit IPF-Diagnose nach ATS/ERS/JRS ALAT-Richtlinien, DL_{CO} 30-79%, FVC ≥50%	Nintedanib 150 mg 2x täglich, per os N=56 (bei Auftreten bestimmter UE ggf. Dosisreduktion auf 100 mg möglich) Placebo 2x täglich, per os: N=57	24-78 Wochen (≥24 Wochen kontrollierte Phase; danach offene Phase[b]) *Follow-up*: 28 Tage nach Beendigung der Therapie	26 Studienzentren in 3 Ländern (USA, Kanada, Türkei) 12/2013 – 10/2016	Nach Amendment 1 des Studienprotokolls, das die Verkürzung der kontrollierten Phase der Studie und die Reduktion der Stichprobenzahl bedeutete, wurden alle Studienendpunkte explorativ ausgewertet. Primärer Endpunkt: • Veränderung HRCT-QLF Score vom Ausgangswert bis Woche 24 Weitere Endpunkte (im indirekten Vergleich betrachtet): • Zeit bis zum Tod • Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation • UE

TOMORROW	Fünfarmig, parallel randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase II	Erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 40 Jahre) mit IPF-Diagnose[c], DL_{CO} 30 – 79%[d], FVC ≥ 50%[e], falls Sauerstoff-bedarf: < 15 Stunden/Tag	<u>Nintedanib:</u> 50 mg 1x täglich, per os N=87[f] 50 mg 2x täglich, per os N=86[f] 100 mg 2x täglich, per os N=86[f] 150 mg 2x täglich, per os N=86 <u>Placebo:</u> 2x täglich per os N=87	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: 12 Monate, anschließend optional Weiter-behandlung[g] mit der zugeteilten Dosis möglich, der Placeboarm wechselt zu Nintedanib 50 mg / 1x täglich per os Nachbeobachtung: 2 Wochen	92 Zentren in 25 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Südafrika 09/2007–06/2010	<u>Primärer Endpunkt</u>: • jährliche FVC-Abnahme (ml) <u>Weitere Endpunkte (im indirekten Vergleich betrachtet):</u> • Gesamt-mortalität • Akute Exazerbationen • UE

a: Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die Dosierung 18 mg bewertungsrelevant, weshalb die Dosierung 9 mg im Weiteren nicht betrachtet wird.
b: Während der offenen Phase erhielten die Patienten aus beiden Studienarmen Nintedanib 150 mg 2x täglich per os.
c: IPF diagnostiziert innerhalb der letzten fünf Jahre vor dem Screening anhand ATS/ERS-Kriterien (2000), bestätigt durch HRCT innerhalb von zwölf Monaten nach Randomisierung und Lungenbiopsie, bewertet durch zentrale Reviewer
d: angepasst an Hämoglobin
e: Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit $FEV_1/FVC < 0,7$ vor Einsatz eines Bronchodilatators und Patientinnen und Patienten, bei denen eine Lungentransplantation im Verlauf der Studie wahrscheinlich war (auf einer Transplantationsliste aufgeführt zu sein war kein Ausschlusskriterium).
f: Der Arm ist für den indirekten Vergleich nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
g: Bis zu 42 Monate, abhängig von der Studienrekrutierung.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-96: 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®-IPF (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)			
INPULSIS®-1	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 12 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 4 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.
INPULSIS®-2	Nintedanib 150 mg 2x täglich per os	Placebo 2x täglich per os	Homogenes Studiendesign zu INPULSIS®-1
1199.187	Nintedanib 150 mg 2x täglich per os	Placebo 2x täglich per os	Analog zu INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2
TOMORROW	Nintedanib 150 mg 2x täglich per os +BSC	Placebo 2x täglich per os +BSC	Studienteilnehmer erhielten Nintedanib als Soft-Gelatine-Kapsel kontinuierlich unter anderem 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 12 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). Eine vergessene Dosis sollte übersprungen werden. Bei Auftreten von UE, die bei Patientinnen und Patienten zum temporären Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten, war eine Dosisreduktion auf 100 mg 2-mal täglich möglich. Bei Auftreten nicht therapieassoziierter UE war eine Wiederaufnahme der Therapie unter 150 mg 2-mal täglich möglich. Im Falle einer erheblichen Toxizität, UE für mehr als zwei aufeinanderfolgende Wochen oder wenn auch eine reduzierte Dosis nicht toleriert wurde, sollte die Therapie abgebrochen und nicht wieder aufgenommen 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 4-97: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	**FIBRONEER®-IPF (non-AF)**		**INPULSIS®-1**		**INPULSIS®-2**		**1199.187**		**TOMORROW**	
Gruppe	**18 mg Neran-domilast**	**Placebo**	**150 mg Ninte-danib**	**Placebo**	**150 mg Ninte-danib**	**Placebo**	**150 mg Ninte-danib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	**N=87**	**N=87**	**N=309**	**N=204**	**N=329**	**N=219**	**N=56**	**N=57**	**N=85**	**N=85**
Demografie										
Geschlecht (n (%))										
männlich	68 (78,2)	68 (78,2)	251 (81,2)	163 (79,9)	256 (77,8)	171 (78,1)	45 (80,4)	37 (64,9)	65 (76,5)	63 (74,1)
weiblich	19 (21,8)	19 (21,8)	58 (18,8)	41 (20,1)	73 (22,2)	48 (21,9)	11 (19,6)	20 (35,1)	20 (23,5)	22 (25,9)
Alter (Jahre)										
MW (SD)	70,1 (8,8)	70,9 (8,2)	66,9 (8,2)	66,9 (8,4)	66,4 (7,9)	67,1 (7,5)	68,8 (7,6)	66,2 (9,4)	65 (8)	65 (9)
Alter, n (%)										
<65 Jahre	20 (23,0)	17 (19,5)	119 (38,5)	71 (34,8)	139 (42,2)	74 (33,8)	14 (25,0)	26 (45,6)	k.A.	k.A.
≥65 Jahre	67 (77,0)	70 (80,5)	190 (61,5)	133 (65,2)	190 (57,8)	145 (66,2)	42 (75,0)	31 (54,4)	k.A.	k.A.
Körpergewicht (kg)										
MW (SD)	71,86 (13,39)	74,40 (14,15)	82,03 (16,80)	81,17 (16,30)	76,59 (15,93)	76,28 (16,46)	85,19 (13,74)	86,42 (17,86)	74,88 (14,613)	77,33 (13,263)
BMI (kg/m^2)										
MW (SD)	26,18 (3,65)	26,52 (3,86)	28,63 (4,52)	28,12 (4,63)	27,56 (4,55)	27,17 (4,49)	29,4 (3,8)	30,3 (5,4)	26,43 (3,929)	27,40 (3,786)
Abstammung[b] (n (%))										
weiß	37 (42,5)	43 (49,4)	198 (64,1)	135 (66,2)	162 (49,2)	113 (51,6)	54 (96,4)	54 (94,7)	61 (71,8)	65 (76,5)
schwarz	0	1 (1,1)	0	0	2 (0,6)	0	0	0	0	0
asiatisch	49 (56,3)	43 (49,4)	66 (21,4)	41 (20,1)	128 (38,9)	86 (39,3)	2 (3,6)	3 (5,3)	24 (28,2)	20 (23,5)

Studie	**FIBRONEER®-IPF (non-AF)**		**INPULSIS®-1**		**INPULSIS®-2**		**1199.187**		**TOMORROW**	
Gruppe	**18 mg Neran-domilast**	**Placebo**	**150 mg Ninte-danib**	**Placebo**	**150 mg Ninte-danib**	**Placebo**	**150 mg Ninte-danib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	**N=87**	**N=87**	**N=309**	**N=204**	**N=329**	**N=219**	**N=56**	**N=57**	**N=85**	**N=85**
unbekannt[c]	-	-	45 (14,6)	28 (13,7)	37 (11,2)	19 (8,7)	0	0	0	0
Mehrfach-Nennung	1 (1,1)	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Raucherstatus (n (%))										
Nichtraucher	29 (33,3)	23 (26,4)	71 (23,0)	51 (25,0)	103 (31,1)	71 (32,4)	14 (25,0)	17 (29,8)	25 (29,4)	28 (32,9)
Ex-Raucher	56 (64,4)	61 (70,1)	217 (70,2)	144 (70,6)	218 (66,3)	139 (63,5)	41 (73,2)	40 (70,2)	58 (68,2)	51 (60,0)
Raucher	2 (2,3)	3 (3,4)	21 (6,8)	9 (4,4)	8 (2,4)	9 (4,1)	1 (1,8)	0	2 (2,4)	6 (7,1)
Krankheitsspezifische Charakteristika										
FVC-Ausgangswert										
ml, MW (SD)	2.761,4 (778,4)	2.833,3 (885,7)	2.756,8 (735,1)	2.844,5 (820,1)	2.672,8 (776,0)	2.619,0 (787,3)	2.996,8 (831,3)	2.921,3 (833,9)	2.700[d] (800[d])	2.800[d] (800[d])
% des Sollwertes, MW (SD)	82,10 (18,65)	82,18 (19,47)	79,47 (17,03)	80,53 (17,34)	79,99 (18,08)	78,09 (18,97)	78,0 (17,4)	78,1 (19,4)	79,1 (18,5)	81,7 (17,6)
DLco (% des Sollwertes)										
n; MW (SD)	85; 57,06 (18,47)	86; 50,88 (17,35)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	53,6 (13,6)	52,5 (14,7)	47,5 (11,0)	48,4 (12,9)
Sauerstoffsättigung (%)										
MW (SD)	96,1 (2,1)	96,0 (1,9)	95,9 (2,0)	95,9 (1,9)	95,8 (2,6)	95,7 (2,1)	95,1 (2,4)	95,1 (2,5)	95,6 (1,7)	95,3 (2,2)
Zeit seit IPF-Diagnose (Jahre)										
MW (SD)	2,93 (3,14)	2,78 (3,17)	1,66 (1,37)	1,59 (1,35)	1,64 (1,34)	1,55 (1,27)	1,46 (1,39)	1,46 (1,36)	1,0 (1,2)	1,4 (1,5)

Studie	FIBRONEER®-IPF (non-AF)		INPULSIS®-1		INPULSIS®-2		1199.187		TOMORROW	
Gruppe	**18 mg Neran-domilast**	**Placebo**	**150 mg Ninte-danib**	**Placebo**	**150 mg Ninte-danib**	**Placebo**	**150 mg Ninte-danib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	**N=87**	**N=87**	**N=309**	**N=204**	**N=329**	**N=219**	**N=56**	**N=57**	**N=85**	**N=85**
Zeit seit IPF-Diagnose (n (%))										
≤1 Jahr	28 (32,2)	32 (36,8)	133 (43,0)	92 (45,1)	141 (42,9)	101 (46,1)	27 (48,2)	29 (50,9)	57 (67,1)	48 (56,5)
>1 Jahr bis ≤3 Jahre	26 (29,9)	28 (32,2)	115 (37,2)	75 (36,8)	128 (38,9)	79 (36,1)	17 (30,4)	19 (33,3)	21 (24,7)	21 (24,7)
>3 Jahre bis ≤5 Jahre	17 (19,5)	13 (14,9)	58 (18,8)	37 (18,1)	60 (18,2)	39 (17,8)	11 (19,6)	9 (15,8)	7 (8,2)	16 (18,8)
>5 Jahre	16 (18,4)	14 (16,1)	3 (1,0)	0	0	0	0[e]	0	0	0
Emphysem im HRCT (n (%))										
ja	8 (9,2)	19 (21,8)	118 (38,2)	78 (38,2)	136 (41,3)	88 (40,2)	k.A.	k.A.	23 (27,1)	19 (22,4)
nein	79 (90,8)	68 (78,2)	191 (61,8)	126 (61,8)	193 (58,7)	131 (59,8)	k.A.	k.A.	62 (72,9)	66 (77,6)

a: Anzahl Studienteilnehmer im FAS/TS (alle randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben).
b: Für die Darstellung in der vorliegenden Tabelle wird das Merkmal Abstammung herangezogen, da sich für die einzelnen Studien die Kategorien für das Merkmal Region unterscheiden.
c: Das Merkmal Ethnie wurde in Frankreich aufgrund entsprechender gesetzlicher Vorschriften nicht erfasst.
d: Im Studienbericht der Studie TOMORROW wird der FVC-Ausgangswert in Litern mit einer Genauigkeit von einer Nachkommastelle angegeben. Für die Darstellung in der vorliegenden Tabelle erfolgte eine Umrechnung in Milliliter, wobei die resultierende Genauigkeit 100 ml beträgt.
e: Die Angaben sind für eine Patientin oder einen Patienten fehlend.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-98: Disposition der eingeschlossenen Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	**FIBRONEER®-IPF (non-AF)**		**INPULSIS®-1**		**INPULSIS®-2**		**1199.187**		**TOMORROW**	
Gruppe	**18 mg Neran-domilast**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	**N=87**	**N=87**	**N=309**	**N=204**	**N=329**	**N=219**	**N=56**	**N=57**	**N=85**	**N=85**
Studienabbrecher (inkl. Todesfälle) (n (%))										
Gesamtstudien-dauer	6 (6,9)	18 (20,7)	49 (15,9)	30 (14,7)	57 (17,3)	40 (18,3)	4 (7,1)[b]	6 (10,5)[b]	k.A.	k.A.
Therapieabbrecher (n (%))										
Gesamtstudien-dauer	13 (14,9)	23 (26,4)	78 (25,2)	36 (17,6)	78 (23,7)	44 (20,1)	13 (23,2)[b]	14 (24,6)[b]	32 (37,6)[b]	24 (28,2)[b]

a: Anzahl der Studienteilnehmer im Treated Set
b: Bezogen auf die kontrollierte Phase

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-99: Behandlungs- und Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	**FIBRONEER®-IPF (non-AF)**		**INPULSIS®-1**		**INPULSIS®-2**		**1199.187**		**TOMORROW**	
Gruppe	**18 mg Neran-domilast**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**	**150 mg Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	**N=87**	**N=87**	**N=309**	**N=204**	**N=329**	**N=219**	**N=56**	**N=57**	**N=85**	**N=85**
Behandlungsdauer (Monate)										
MW (SD)	15,52 (4,54)	14,55 (4,90)	10,28 (3,34)	10,88 (2,83)	10,29 (3,40)	10,78 (2,81)	6,65 (2,88)	6,65 (2,95)	9,5 (3,72)	10,6 (2,99)
Median (Min-Max)	16,7 (0,1-21,0)	16,1 (0,4-20,9)	11,93 (0,0-12,5)	11,93 (0,5-13,0	11,93 (0,0-12,7)	11,93 (0,0-13,1)	5,95 (1,1-12,1)	5,74 (0,3-11,3)	11,738 (0,07-12,82)	11,902 (0,33-12,43)
Beobachtungsdauer (Monate)										
MW (SD)	16,63 (2,89)	15,66 (4,06)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Median (Min-Max)	17,0 (0,8- 21,1)	16,6 (0,5-20,9)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

a: Anzahl Studienteilnehmer in der FIBRONEER®-IPF Studie auf Basis des FAS (alle randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben) und in den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW auf Basis des Treated Set (alle randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation 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®-IPF

Angaben zum Studiendesign und Eignung der Studie FIBRONEER®-IPF, der Übertragbarkeit der Studie FIBRONEER®-IPF 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 oder Pirfenidon.

Patientencharakteristika der Studie FIBRONEER®-IPF

Die Darstellung der Patientencharakteristika erfolgt in diesem Abschnitt für Patientinnen und Patienten der Studie FIBRONEER®-IPF, die keine antifibrotische Hintergrundtherapie erhielten. Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie waren zwischen den beiden Behandlungsarmen (Nerandomilast und Placebo) vergleichbar (siehe Tabelle 4-97).

Umsetzung des Brückenkomparators BSC/Placebo in der Studie FIBRONEER®-IPF

Hinsichtlich der im Rahmen der Studie möglichen Behandlungsoptionen ist die Studie FIBRONEER®-IPF geeignet, um einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Nintedanib ergänzend zu ermöglichen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Der Anteil an Studienabbrechern ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie lag während der Gesamtstudiendauer auf niedrigem Niveau (Nerandomilast 6,9%; Placebo 20,7%) (Tabelle 4-98).

Der Anteil an Therapieabbrechern ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie betrug während der Gesamtstudiendauer im Nerandomilast-Arm 14,9% und im Placebo-Arm 26,4% (Tabelle 4-98). Die mediane Behandlungsdauer bzw. Beobachtungsdauer war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-99).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie FIBRONEER®-IPF

Hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Studie FIBRONEER®-IPF geeignet, um einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Nintedanib ergänzend zu ermöglichen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.4).

4.3.2.1.2.1.2 Studien mit Nintedanib

Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2

Design der Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2

Bei den Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 handelt es sich um multinationale, multizentrische, zweiarmige, randomisierte (3:2), doppelblinde, placebokontrollierte, Phase III-Studien mit homogenem Studiendesign (Tabelle 4-95). Einzuschließende Studienteilnehmer waren Erwachsene mit einer nach ATS/ERS/JRS/ALAT-Richtlinien gesicherten IPF-Diagnose. Das Mindestalter der Studienteilnehmer betrug 40 Jahre. Weitere Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) von 30-79% des Sollwertes, eine FVC von ≥50% des Sollwertes bei Studienbeginn, das Vorliegen einer HRCT-Aufnahme der Brust innerhalb von zwölf Monaten vor Zeitpunkt der Randomisierung sowie – falls vorhanden – Lungenbiopsien, die die Diagnose IPF stützen.

In beiden Studien betrug die Behandlungsphase 52 Wochen, in der die Studienteilnehmer im Verum-Arm Nintedanib in einer kontinuierlichen Dosierung von 150 mg zweimal täglich per os erhielten. Die Einnahme sollte dabei im Intervall von 12 Stunden und nach einer Mahlzeit erfolgen. Im Falle des Auftretens intolerabler UE wurde, in Rücksprache mit dem Studienteilnehmer, 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 erfolgen, wobei die volle Dosis von 150 mg zweimal täglich verwendet werden konnte. 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. Bei schwerwiegender Toxizität oder bei Intoleranz trotz Dosisreduktion wurde die Therapie abgebrochen und nicht fortgesetzt. Im Kontrollarm erhielten die Studienteilnehmer ein äußerlich nicht unterscheidbares Placebopräparat im gleichen Gabe- und Zeitintervall. An die Behandlungsphase schloss sich eine 28-tägige Nachbeobachtungsphase an. Studienteilnehmer hatten des Weiteren die Möglichkeit an einer unverblindeten Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Langzeit-Sicherheit (INPULSIS®-ON, 1199.33) teilzunehmen.

Als primärer Endpunkt war in beiden Studien die *jährliche Abnahme der FVC* in ml nach 52 Wochen definiert. Als key sekundäre Endpunkte wurden die *Veränderung des SGRQ-Gesamtscores* sowie das Auftreten von *akuten Exazerbationen* bis Woche 52 bestimmt. Andere im Folgenden im indirekten Vergleich betrachtete Endpunkte waren Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand des Fragenbogens *EQ-5D-5L* sowie Überlebenszeitanalysen (*Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache*) (siehe Tabelle 4-7).

Beide Studien fanden in einem Zeitraum von Mai 2011 bis Oktober 2013 statt. Die Studie INPULSIS®-1 wurde in 98 Studienzentren in 13 Ländern durchgeführt; insgesamt wurden 515 Patienten randomisiert, von denen 513 Patienten im Rahmen der Studie behandelt wurden (309 im Nintedanib-Arm und 204 im Kontrollarm). Die Studie INPULSIS®-2 wurde in

107 Studienzentren in 17 Ländern weltweit durchgeführt; insgesamt wurden 551 Patienten randomisiert, von denen 548 Patienten im Rahmen der Studie behandelt wurden (329 im Nintedanib-Arm und 219 im Kontrollarm).

Patientencharakteristika der Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2

Die Behandlungsgruppen (Nintedanib und Placebo) waren in beiden Studien hinsichtlich der Patientencharakteristika vergleichbar (Tabelle 4-97). Auch zwischen den Studien wurden keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika festgestellt. Das mittlere Alter in den verschiedenen Behandlungsarmen lag zwischen 66,4 Jahren und 67,1 Jahren und der Anteil an männlichen Studienteilnehmern lag zwischen 78% und 81%. Die Mehrheit der Teilnehmer in beiden Studien war kaukasisch, wobei die Studie INPULSIS®-1 einen geringfügig höheren Anteil kaukasischer Patienten (64% im Nintedanib-Arm, 66% im Kontrollarm) aufwies als die Studie INPULSIS®-2 (52% bzw. 56%). Die mittlere Zeit seit der IPF-Diagnose war in den Behandlungsgruppen der Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 mit 1,55 Jahren bzw. 1,66 Jahren nahezu identisch.

Studie 1199.187

Design der Studie 1199.187

Die Studie 1199.187 ist eine multinationale, multizentrische, zweiarmige, randomisierte (1:1), doppelblinde, placebokontrollierte Phase IIIb-Studie. Auch hier waren Erwachsene mit einer nach ATS/ERS/JRS/ALAT-Richtlinien gesicherten IPF-Diagnose einzuschließen. Die Einschlusskriterien stimmen weitgehend mit denen der INPULSIS® Studien überein.

Ähnlich wie in den INPULSIS® Studien war in Studie 1199.187 ursprünglich eine kontrollierte Behandlungsphase von 52 Wochen vorgesehen, in der die Studienteilnehmer im Verum-Arm Nintedanib in einer kontinuierlichen Dosierung von 150 mg zweimal täglich per os und die Studienteilnehmer im Kontrollarm ein entsprechendes Placebopräparat erhalten sollten. Aufgrund ethischer Bedenken in Bezug auf das Weiterführen einer Placebokontrolle im Anwendungsgebiet einer potenziell tödlich verlaufenden Erkrankung mit schwerer Symptomatik auch nach Marktzulassung, wurde die kontrollierte Behandlungsphase der Studie jedoch im Rahmen eines globalen Amendments auf 24 Wochen verkürzt [29,30]. Zudem wurde im Anschluss an die kontrollierte Phase eine offene Phase zur Weiterbehandlung der Patienten aus beiden Studienarmen mit Nintedanib eingeführt, wobei eine Gesamtbehandlungsdauer von bis zu 78 Wochen festgelegt wurde (kontrollierte Phase plus einarmige Phase), nach der eine Nachbeobachtungsdauer von 28 Tagen vorgesehen war. Gleichzeitig wurde die Studie in ein exploratives Design überführt und die Fallzahl von 275 auf 150 Patienten reduziert. Wie in den INPULSIS® Studien war auch in Studie 1199.187 ein Behandlungsintervall von 12 Stunden

[29] In Studienbericht und Studienprotokoll der Studie 1199.187 wird die Dauer der kontrollierten Phase mit sechs Monaten angegeben. Diese Angaben sind synonym mit der im Dossier angegebenen Dauer der kontrollierten Phase von 24 Wochen zu sehen.

[30] Es ist zu beachten, dass bei einem Teil der Patienten die Dauer der kontrollierten Phase nach oben abweicht (in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses relativ zum Zeitpunkt des globalen Amendments).

sowie die Einnahme mit einer Mahlzeit vorgesehen. Eine vorübergehende Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion war ebenso analog zu den INPULSIS® Studien möglich. Bei schwerwiegender Toxizität oder bei Intoleranz trotz Dosisreduktion war die Therapie abzubrechen.

Der primäre Endpunkt der Studie Veränderung des HRCT-QLF Scores vom Ausgangswert bis Woche 52 wurde im Zuge des globalen Amendments des Protokolls auf Veränderung des HRCT-QLF Scores vom Ausgangswert bis Woche 24 geändert. Andere im Folgenden im indirekten Vergleich betrachtete Endpunkte waren verschiedene Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache und Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation) (siehe Tabelle 4-7). Aufgrund der Überführung in ein exploratives Design sah das revidierte CTP in seinen Vorgaben zur statistischen Analyse von der Durchführung formaler Hypothesentests ab. Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten sollten deskriptiv dargestellt werden.

Die Studie 1199.187 wurde im Zeitraum von Dezember 2013 bis Oktober 2016 an 26 Studienzentren in den USA, Kanada und der Türkei durchgeführt. Insgesamt wurden 113 Patienten randomisiert und behandelt (56 im Nintedanib-Arm und 57 im Kontrollarm).

Patientencharakteristika der Studie 1199.187

Die beiden Behandlungsgruppen der Studie waren hinsichtlich der Patientencharakteristika vergleichbar (Tabelle 4-97). Das mittlere Alter betrug 68,8 Jahre im Nintedanib-Arm und 66,2 Jahre im Kontrollarm. Der Anteil männlicher Studienteilnehmer lag bei 80% unter Nintedanib bzw. 65% unter Placebo. Die Patienten waren fast ausschließlich kaukasisch (96% bzw. 95%). Die mittlere Zeit seit der IPF-Diagnose war mit 1,46 Jahren in beiden Studienarmen identisch.

Im Vergleich zu den INPULSIS® Studien weist die Studie 1199.187 im Hinblick auf die Patientencharakteristika bis auf den höheren Anteil an kaukasischen Patienten keine nennenswerten Unterschiede auf.

Der Anteil der Studienabbrecher lag in den INPULSIS® Studien mit ungefähr 16,5% höher als der entsprechende Anteil in der kontrollierten Phase der Studie 1199.187, wo er mit 7,1% im Nintedanib-Arm und 10,5% im Kontrollarm leicht unbalanciert war. Der Anteil der Therapieabbrecher lag in den INPULSIS® Studien bei 24,5% bzw. 18,9% und in Studie 1199.187 bei 23,2% bzw. 24,6%.

Studie TOMORROW

Design der Studie TOMORROW

Die Studie TOMORROW ist eine multinationale, multizentrische, fünfarmige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Dosisfindungsstudie zu Nintedanib bei Patientinnen und Patienten mit IPF mit einer Studiendauer von 52 Wochen. Die Randomisierung auf die Studienarme erfolgte gestaffelt: Die Studienarme der Intervention Nintedanib wurden nacheinander mit steigender Dosierung (50 mg 1-mal täglich, 50 mg 2-mal täglich, 100 mg 2-mal täglich, 150 mg 2-mal täglich) freigegeben.

Einzuschließende Studienteilnehmer waren Erwachsene mit einer nach ATS/ERS/JRS/ALAT-Richtlinien gesicherten IPF-Diagnose. Die Einschlusskriterien stimmen weitgehend mit denen der INPULSIS® Studien und der Studie 1199.187 überein.

Primärer Endpunkt war die *jährliche Abnahme der FVC* in ml nach 52 Wochen. Andere im Folgenden im indirekten Vergleich betrachtete Endpunkte waren Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache und Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation) (siehe Tabelle 4-7).

Patientencharakteristika der Studie TOMORROW

Die Behandlungsgruppen der Studie waren hinsichtlich der Patientencharakteristika vergleichbar (Tabelle 4-97). Das mittlere Alter betrug 65 Jahre im Nintedanib-Arm und 65 Jahre im Kontrollarm. Der Anteil männlicher Studienteilnehmer lag bei 76% unter Nintedanib bzw. 74% unter Placebo. Die Patienten waren mehrheitlich der Abstammung „weiß“ (71,8% bzw. 76,5%). Die mittlere Zeit seit der IPF-Diagnose war mit 1,0 Jahren und 1,5 Jahren in beiden Studienarmen vergleichbar.

In Hinblick auf die Patientencharakteristika liegen mit Ausnahme des Anteils an Patienten mit Abstammung „weiß“, der in der Studie TOMORROW höher war als in den beiden INPULSIS® Studien, insgesamt keine nennenswerten Unterschiede zwischen den vier, für den indirekte Vergleich eingeschlossenen Studien vor.

Der Anteil der Therapieabbrecher lag in den INPULSIS® Studien bei 24,5% bzw. 18,9%; in der Studie 1199.187 bei 23,2% bzw. 24,6% und in der Studie TOMORROW bei 37,6% bzw. 28,2%.

Umsetzung des Brückenkomparators BSC/Placebo in den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW

Den Patienten standen im Rahmen aller vier Studien sowohl eine Langzeit-Sauerstofftherapie als auch pulmonale Rehabilitation in allen Studienarmen prinzipiell zur Verfügung.

Hinsichtlich der eingesetzten Begleittherapien in den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW waren durch die Studienprotokolle folgende Vorgaben zu beachten:

Nicht zugelassen war in den betrachteten Studien der Einsatz von Pirfenidon oder experimentellen Therapien zur Behandlung der IPF.

Zudem waren Antikoagulanztherapien (z. B. Vitamin K-Antagonisten, Dabigatran, Heparin, Hirudin) nicht vorgesehen. In den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 sowie 1199.187 war zudem die Fibrinolysetherapie und die Gabe hoch dosierter Inhibitoren der Thrombozytenaggregation nicht möglich.

Außerdem wurde der Einsatz der im Folgenden genannten Therapien für den Zeitraum der ersten 24 Wochen eingeschränkt.

- Azathioprin, Cyclophosphamid und Cyclosporin A
- N-Acetylcystein (NAC)
- Prednison in einer Dosis von 15 mg oder mehr pro Tag bzw. 30 mg oder mehr alle zwei Tage oder einer äquivalenten Dosis eines anderen oralen Kortikosteroids

Für keine dieser Therapien wird durch die deutsche Leitlinie oder die Leitlinie der ATS/ERS/JRS/ALAT eine Empfehlung ausgesprochen [2, 24].

Bei akuten Exazerbationen, gemäß der Definition von Collard et al. 2007 [10], kann die Behandlung der Therapie während stetig-progressiver Phasen abweichen. So können während einer Exazerbation auch höher dosierte Kortikosteroide zum Einsatz kommen [24]. Entsprechend ließ das Studiendesign der INPULSIS® Studien und der Studie 1199.187 während *akuter Exazerbationen* die Anwendung eines jedweden Arzneimittels mit Ausnahme von Pirfenidon nach Ermessen des Arztes auch innerhalb der ersten 24 Wochen zu. Auch in der Studie TOMORROW war in diesem Fall die Gabe von z. B. Azathioprin, Cyclophosphamid oder NAC jederzeit möglich.

Im Falle einer Verschlechterung der Erkrankung ohne Vorliegen einer akuten Exazerbation war 24 Wochen nach Randomisierung gemäß ärztlichem Ermessen in der Studie TOMORROW zudem die Gabe von Prednison (mit Azathioprin ± NAC) oder die Hinzunahme von Azathioprin ± NAC für Patientinnen und Patienten mit bestehender Behandlung mit Prednison möglich.

Unter Berücksichtigung der gültigen aktuellen Therapieempfehlungen ist daher nicht davon auszugehen, dass die hier genannten Therapien, für welche Einschränkungen in der Verfügbarkeit bestanden, relevante Bestandteile einer BSC ausmachen.

Aufgrund der sehr geringen Einschränkungen im zur Verfügung stehenden Therapiespektrum in allen vier Studien, welche ausschließlich von den Leitlinien nicht zur Therapie der IPF empfohlene oder explizit nicht empfohlene medikamentöse Therapien betreffen, sieht Boehringer Ingelheim die Anforderungen des G-BA an die Ausgestaltung von BSC in den INPULSIS® Studien, der Studie 1199.187 und der Studie TOMORROW als adäquat umgesetzt an.

Die Eignung der Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW wurde bereits zuvor im Rahmen der Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet IPF durch den G-BA bestätigt [77].

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext der Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW

Die INPULSIS® Studien und die Studie TOMORROW wurden unter anderem in deutschen Studienzentren durchgeführt.

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer der eingeschlossenen Studien von 66,8 Jahren in den INPULSIS® Studien, 67,5 Jahren in Studie 1199.187 und 65 Jahre in Studie TOMORROW spiegelt die Prävalenzverteilung in Deutschland gut wider (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Wie in den eingeschlossenen Studien, so tritt die IPF auch in der deutschen Versorgungsrealität bei Männern häufiger auf als bei Frauen. Allerdings ist der Anteil Männer in den Studien noch höher als unter IPF-Patientinnen und -Patienten in der Gesamtbevölkerung. Die in den Studien verwendeten Kriterien zur Diagnostik und Behandlung der IPF entsprechen den Empfehlungen der ATS/ERS/JRS/ALAT-Richtlinien, die auch im deutschen Versorgungsalltag zur Anwendung kommen [24].

Für Nintedanib liegen zudem keine Hinweise auf biodynamische- oder kinetische-Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten.

Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.1.2.1.3 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 [113].

Im Folgenden wird die Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF (bzw. die Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie (non-AF)) primär mit den beiden großen Nintedanib-Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 verglichen. Die Nintedanib-Studien 1199.187 und TOMORROW werden ergänzend diskutiert.

Ähnlichkeit der Patientenpopulation

Die Ein- und Ausschlusskriterien der fünf Studien spiegeln den jeweiligen medizinischen Erkenntnisstand zum Zeitpunkt der Studiendurchführung wider. Unterschiede hinsichtlich der Studieneinschlusskriterien bestehen bei den Schwellenwerten für die Parameter FVC[31] und DL_{CO}[32]. In der Studie FIBRONEER®-IPF wurden von den 1.720 gescreenten Patientinnen und Patienten 62 (3,6%) bzw. 32 (1,9%) nicht in die Studie eingeschlossen, da sie die Voraussetzungen hinsichtlich des DL_{CO} bzw. der FVC nicht erfüllten. Für die INPULSIS®-Studien wurde DL_{CO} und FVC als häufigster Grund für den Nichteinschluss in die Studien genannt, jedoch keine konkreten Zahlen berichtet.

[31] FIBRONEER®-IPF: FVC ≥45% des Sollwertes; INPULSIS®-1/2: FVC ≥ 50% des Sollwertes
[32] FIBRONEER®-IPF: DL_{CO} ≥25% bis <90% des Sollwertes; INPULSIS®-1/2: DL_{CO} 30% bis 79% des Sollwertes

Im Vergleich der demographischen und der krankheitsspezifischen Charakteristika (siehe Tabelle 4-97) zeigen sich die relevantesten Unterschiede für:

- „Zeit seit IPF-Diagnose“
- „Emphysem im HRCT“
- „Abstammung“

In der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF (non-AF) lag die IPF-Diagnose im Mittel etwa 2,9 Jahre zurück, während es in den INPULSIS®-Studien etwa nur 1,6 Jahre waren (siehe Tabelle 4-97). Insbesondere gibt es in der Studie FIBRONEER®-IPF (non-AF) einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen die IPF-Diagnose mehr als fünf Jahre zurücklag (etwa 17%), während diese Patientengruppe in den INPULSIS®-Studien ausgeschlossen war. Entsprechend liegen Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsstadien bzw. Krankheitsverläufe vor, wodurch die Ausgangswerte für FVC und DL_{CO} (% des Sollwertes“) strukturell nur eingeschränkt vergleichbar sind. In den INPULSIS®-Studien ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Lungenemphysem wesentlich höher (knapp 40%), als in der Studie FIBRONEER®-IPF (non-AF) (ca. 15,5%). Beim Lungenemphysem mit gleichzeitigem Vorliegen von interstitieller Fibrose, kann die FVC relativ „erhalten“ erscheinen, bei deutlich erniedrigter DL_{CO}, wodurch die FVC (% des Sollwertes) als Schweregradmarker verzerrt ist. Das Lungenemphysem tritt häufiger bei älteren Männern und starken Rauchern auf. Hinsichtlich der Merkmale Geschlecht und Raucherstatus allein sind keine relevanten Unterschiede zwischen den Studien bzw. Behandlungsarmen zu erkennen. Der Anteil an älteren Patientinnen und Patienten ≥65 Jahre ist in der Studie FIBRONEER®-IPF (non-AF) sogar deutlich höher als in den INPULSIS®-Studien (ca. 79% vs 62%). Weitere Unterschiede betreffen die Abstammung der Patientinnen und Patienten sowie Körpergewicht und BMI.

Die Nintedanib-Studien 1199.187 und TOMORROW schlossen ebenfalls keine Patientinnen und Patienten ein, bei denen die IPF-Diagnose mehr als fünf Jahre zurücklag. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Lungenemphysem ist nur für die Studie TOMORROW berichtet und lag bei knapp 25%. An der Studie 1199.187 nahmen überwiegend Patientinnen und Patienten mit Abstammung „weiß“ teil. Körpergewicht und BMI waren höher. Zwischen den Behandlungsarmen der Studie 1199.187 liegen Gruppenunterschiede für das Merkmal Geschlecht vor.

Zusammenfassend liegen hinsichtlich der Patientenpopulation zwischen der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF (non-AF) und den Nintedanib-Studien einige Unterschiede vor, die sich unterschiedlich auf die Krankheitsschwere der Patientinnen und Patienten auswirken.

Vergleichbarkeit des Studiendesigns

Bei allen fünf im indirekten Vergleich berücksichtigten Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte und multizentrische Studien der Phase III (FIBRONEER®-IPF, INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187) bzw. der Phase II (TOMORROW), die von Boehringer Ingelheim durchgeführt wurden.

Das Verzerrungspotenzial wird für alle fünf Studien als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-19 und Tabelle 4-100). Das Design sowie die Ein- und Ausschlusskriterien der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und der Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW sind aneinander angelehnt. Unterschiede hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien werden im vorherigen Abschnitt „Ähnlichkeit der Patientenpopulation" diskutiert. Im Hinblick auf das Design ergeben sich Unterschiede insbesondere hinsichtlich der Studiendauer.

In der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF 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 sich je nach Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine unterschiedlich lange Beobachtungsdauer je Studienteilnehmer ergab. Die INPULSIS®-Studien planten hingegen für alle Studienteilnehmer eine einheitliche Beobachtungsdauer von 56 Wochen (52 Wochen Behandlungsphase zuzüglich 4 Wochen Follow-Up). Da die resultierende Beobachtungsdauer für die INPULSIS®-Studien nicht berichtet wurde, wird zum Vergleich alternativ die mediane Behandlungsdauer herangezogen, die in der Studie FIBRONEER®-IPF (non-AF) um etwa 4,5 Monate länger als in den INPULSIS®-Studien ist (siehe Tabelle 4-99).

In der Nintedanib-Studie TOMORROW war die geplante kontrollierte Phase für alle Patientinnen und Patienten 52 Wochen, resultierend in einer medianen Behandlungsdauer von etwa 10 Monaten, ähnlich den INPULSIS®-Studien, während die mediane Behandlungsdauer in der Nintedanib-Studie 1199.187 mit 6,65 Monaten deutlich kürzer war (siehe Tabelle 4-99).

Vergleichbarkeit des Brückenkomparators

Der ergänzend dargestellte adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher [92] von Nerandomilast gegenüber Nintedanib wurde über den Brückenkomparator Placebo (+BSC) durchgeführt. Für alle fünf Studien konnten dabei in allen Studienarmen die seitens des G-BA genannten nichtmedikamentösen Therapien angewandt werden (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1.3 und 4.3.2.1.2.1).

Vergleichbarkeit der Endpunkt-Operationalisierungen

Bei der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 handelt es sich um pivotale Zulassungsstudien, die in den letzten Jahren durchgeführt und von den entsprechenden Zulassungsbehörden bewertet wurden. Mit Ausnahme von „akuten Exazerbationen", sind die erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung grundsätzlich vergleichbar (siehe Tabelle 4-7). Als an die Zulassungsstudien angelehnte Studien, gilt dies auch für die Nintedanib-Studien 1199.187 und TOMORROW.

Die Erfassung des Endpunkts „akute Exazerbationen" unterscheidet sich zwischen den Nintedanib-IPF-Studien und der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF systematisch (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3 Morbidität Endpunkt Akute Exazerbationen).

In den Nintedanib-IPF-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW wurde die von Collard et al. 2007 vorgeschlagene Definition verwendet, die durch Infektionen

ausgelöste Exazerbationen ausschloss, und die damit wesentlich von den heutigen Diagnosekriterien der akuten Exazerbation nach Collard et al. 2016 abweicht, die der Studie FIBRONEER®-IPF zugrunde lag [114].

In den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 und 1199.187 wurde eine zentrale Adjudizierung aller akuter Exazerbationen durchgeführt. Exazerbationen, die alle nach Collard et al. 2007 protokolldefinierten Kriterien erfüllten, wurden als „*bestätigte* Exazerbationen" gewertet. Als „*vermutete* Exazerbationen" konnten akute Exazerbationen gewertet werden, die vom Adjudizierungskomitee als „akute Exazerbation" bewertet wurden, obwohl sie nicht alle Kriterien erfüllten. Anders als in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF konnte dies nicht nur das Fehlen eines CT betreffen, sondern auch andere der protokolldefinierten Kriterien [115].

Entsprechend sind die Kategorien „bestätigte" bzw. „vermutete" akute Exazerbation zwischen der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und den Nintedanib-Studien nicht deckungsgleich, da ihnen unterschiedliche Diagnosekriterien zugrunde lagen und die Ereignisbewertung nicht nach denselben Kriterien erfolgte.

Insgesamt sprechen diese medizinischen und methodischen Unterschiede gegen eine Vergleichbarkeit des Endpunkts „akute Exazerbationen". Die für den ergänzenden indirekten Vergleich trotz der Limitationen aus Transparenzgründen durchgeführten Analysen zum Endpunkt „akute Exazerbationen" sind daher rein supplementärer Natur.

Fazit zur Ähnlichkeitsannahme der im adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigten Studien

Zusammenfassend zeigen sich für die untersuchten Ähnlichkeitsannahmen der fünf in den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien die größten Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsschwere, der Studiendauer und der Definition und Erfassung „akuter Exazerbationen".

Trotz dieser Unterschiede wird insgesamt von einem Mehrwert des auf Basis dieser Studien durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich in Form ergänzend dargestellter Evidenz ausgegangen.

Für den Endpunkt „akute Exazerbationen" sind methodische bzw. systematisch verzerrende Aspekte zu berücksichtigen, die die Interpretierbarkeit des indirekten Vergleichs für diesen Endpunkt deutlich einschränkt, weshalb das Ergebnis für den Endpunkt lediglich supplementär aus Transparenzgründen berichtet wird.

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 4-100: 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®-IPF Siehe 4.3.1.2.2.							
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nintedanib)							
INPULSIS®-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
INPULSIS®-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
1199.187	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TOMORROW	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 4-100 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential der FIBRONEER®-IPF wird in Abschnitt 4.3.1.2.2 beschrieben.

Die Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW wurden als doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, multinationale Studie durchgeführt.

Die Randomisierung erfolgte jeweils in adäquater Weise mittels Interactive Voice Response System bzw. Interactive Response Technology (IVRS/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 jeweiligen Studien sowie die Methodik und Ergebnisse der verwendeten Analysen sind transparent dargestellt.

Es finden sich keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte, sodass das Verzerrungspotenzial dieser Studien 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 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Neran-domilast	Nintedanib			
	FIBRONEER®-IPF (non-AF)	INPULSIS®-1	INPULSIS®-2	1199.187	TOMORROW
Endpunkt					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Gesamtmortalität	ja	ja	ja	ja	ja
Morbidität					
Akute Exazerbationen					
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	ja	ja[a, b, c]	ja[a, b, c]	ja[a, b, c]	nein[a, d]
Akute Exazerbation oder Tod	ja	ja[a, b, e]	ja[a, b, e]	ja[a, b, e]	ja[a, f]
Lebensqualität und Gesundheitszustand					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score)					
Veränderung des EQ-5D VAS-Scores	ja	ja	ja	nein	nein
Nebenwirkungen					
Gesamtraten UE					
UE jeglichen Schweregrades					
UE jeglichen Schweregrades	ja	ja	ja	ja	ja
UE jeglichen Schweregrades unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	ja	ja	ja	ja	ja
Schwerwiegende UE (SUE)					
SUE	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Nerandomilast	Nintedanib			
	FIBRONEER®-IPF (non-AF)	INPULSIS®-1	INPULSIS®-2	1199.187	TOMORROW
SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	ja	ja	ja	ja	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten					
UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja	ja	ja	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	ja	ja	ja	ja	ja
UE nach SOC und PT					
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und nach PT	ja	ja	ja	ja	ja

a: In den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW wurde die von Collard et al. 2007 vorgeschlagene Definition der akuten Exazerbationen verwendet, die durch Infektionen ausgelöste Exazerbationen ausschloss und die damit wesentlich von den heutigen Diagnosekriterien nach Collard et al. 2016 abweicht [10, 11].
b: In den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 und 1199.187 wurde eine zentrale Adjudizierung aller akuten Exazerbationen durchgeführt. Exazerbationen, die alle nach Collard et al. 2007 protokolldefinierten Kriterien erfüllten, wurden als „bestätigte adjudizierte Exazerbationen" gewertet. Daneben wurden auch „vermutete adjudizierte Exazerbationen" zur Endpunktauswertung herangezogen, die nicht alle Kriterien erfüllten. Anders als in der Studie FIBRONEER®-IPF konnte dies nicht nur das Fehlen eines CT betreffen, sondern auch eines der anderen Exazerbations-Kriterien. Die Bezeichnung „vermutete akute Exazerbation" ist damit zwischen der Studie FIBRONEER®-IPF und den Nintedanib-Studien (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 und 1199.187) nicht deckungsgleich.
c: Für diese Operationalisierung werden die „bestätigten" adjudizierten akuten Exazerbationen herangezogen.
d: In der Studie TOMORROW wurde keine Adjudizierung von Exazerbationen durchgeführt. Die Studie wird daher für die vorliegende Operationalisierung nicht herangezogen.
e: Für diese Operationalisierung werden die „bestätigten" und die „vermuteten" adjudizierten akuten Exazerbationen der Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 und 1199.187 herangezogen.
f: Da in der Studie TOMORROW keine Adjudizierung von Exazerbationen durchgeführt wurde, werden für diese Operationalisierung alle akuten Exazerbationen entsprechend der TOMORROW-Studiendefinition herangezogen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Aus der nutzenbewertungsrelevanten Studie FIBRONEER®-IPF liegt in Abhängigkeit davon, ob die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Nerandomilast eine antifibrotische Hintergrundtherapie erhielten für 78% der Studienpopulation direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT vor (Patientinnen und Patienten mit bestehender AF-Hintergrundtherapie; Ergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.3). Dahingegen hatten 22% der Patientinnen und Patienten der Studie FIBRONEER®-IPF 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 INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW liegen vier 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 42).

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

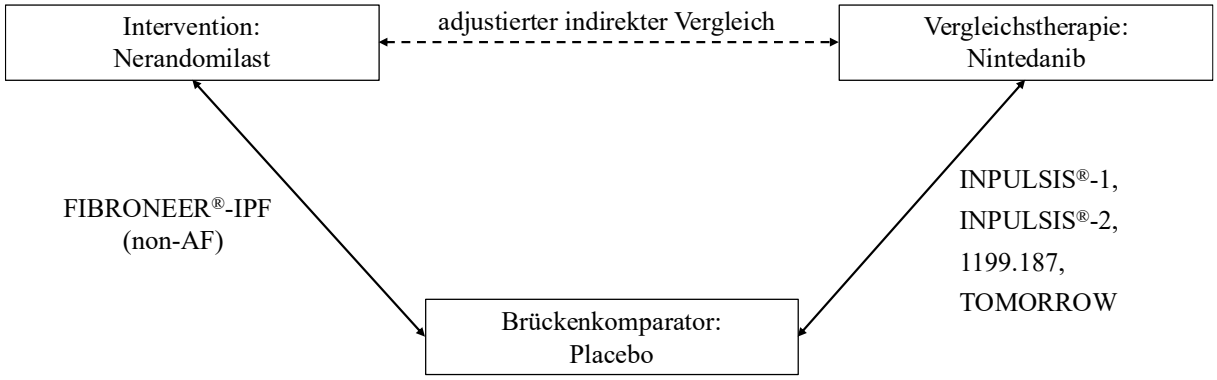


Abbildung 42: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nerandomilast	Nintedanib	Placebo
1	FIBRONEER®-IPF (non-AF)	●		●
4	INPULSIS®-1		●	●
	INPULSIS®-2		●	●
	1199.187		●	●
	TOMORROW		●	●

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 42) über den Brückenkomparator Placebo beinhaltet auf der Seite von Nerandomilast die Studie FIBRONEER®-IPF und auf der Seite von Nintedanib die Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW.

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 4-103: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-IPF	Die Operationalisierung der Endpunkte, die Zensierung und die Erhebung sind Tabelle 4-21 zu entnehmen.
INPULSIS®-1	Gesamtmortalität Operationalisierung: Die *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* wurde definiert als die Zeit ab Randomisierung bis Todeszeitpunkt. **Details zur Analyse:** Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (Tod jeglicher Ursache) 372 Tage nach Randomisierung (52 Wochen + 7 Tage Toleranz) bzw. beim letzten Patientenkontakt, definiert als Datum des letzten im CRF dokumentierten Ereignisses. **Erhebung:** Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin mit Ermittlung des letzten Patientenkontaktes aus CRF-Dokumentation.
INPULSIS®-2	Homogenes Studiendesign zu INPULSIS®-1
1199.187	Gesamtmortalität Operationalisierung: Die *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* wurde definiert als die Zeit ab Randomisierung bis Todeszeitpunkt. **Details zur Analyse:** Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (Tod jeglicher Ursache) für Kaplan-Meier-Schätzung an Tag 176 und; für die Cox-Regression am End-Datum der kontrollierten Phase. **Erhebung:** Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin mit Ermittlung des letzten Patientenkontaktes aus CRF-Dokumentation.

Studie	Operationalisierung
TOMORROW	Gesamtmortalität Operationalisierung: Die *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* wurde definiert als die Zeit ab Randomisierung bis Todeszeitpunkt. **Details zur Analyse:** Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis: Fehlende oder unvollständige Daten wurden zensiert. Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, wurden im Rahme der Nachbeobachtung in die Analyse einbezogen, unabhängig davon ob sie behandelt wurden oder nicht. **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 4-104: 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®-IPF	Siehe Tabelle 4-22.					
INPULSIS®-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
INPULSIS®-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1199.187	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TOMORROW	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 4-104 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und der Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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®-IPF und in den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im eCRF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS bzw. TS/RS (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®-IPF und in den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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 4-103). 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®-IPF ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-105). Die Behandlung mit Nerandomilast war im Vergleich zu Placebo mit einer relativen Risikoreduktion von etwa 75% assoziiert (HR [95%-KI]: 0,25 [0,07; 0,93]).

Der indirekte Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo zeigt für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ keinen signifikanten Gruppenunterschied (siehe Tabelle 4-105). Die Behandlung mit Nerandomilast war im

Vergleich zu Nintedanib mit einer relativen Risikoreduktion von etwa 62% assoziiert (HR [95%-KI]: 0,38 [0,09; 1,59]).

Tabelle 4-105: 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®-IPF (non-AF)	3/87 (3,4)	12/87 (13,8)	0,25 [0,07; 0,93]; **0,0380**
150 mg Nintedanib vs. Placebo			
INPULSIS®-1	13/309 (4,2)	13/204 (6,4)	0,63 [0,29; 1,36]; 0,288*
INPULSIS®-2	22/329 (6,7)	20/219 (9,1)	0,74 [0,40; 1,35]; 0,300*
1199.187	1/56 (1,8)	4/57 (7,0)	0,15 [0,02; 1,39]; 0,194*
TOMORROW	7/86 (8,1)	9/87 (10,3)	0,73 [0,27; 1,98]; 0,538*
Metaanalyse[b]			0,66 [0,37; 1,17]; 0,103*
Adjustierter indirekter Vergleich[c]			0,38 [0,09; 1,59]; 0,1855

a: Studie FIBRONEER®-IPF: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variablen Behandlung sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes).
Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodelles mit den Variablen Behandlung, Geschlecht, Alter und Größe (in TOMORROW zusätzlich adjustiert für Region und unter Einbezug nicht-adjudizierter Exazerbationen). Der p-Wert stammt aus einem Log-Rank-Test.
b: Geschätzt mittels einer Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode.
c: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-IPF und Metaanalyse von INPULSIS®-1 & -2, 1199.187 und TOMORROW.

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

*entnommen aus dem Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in IPF (2019) [3]

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Kaplan-Meier-Plot zur Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und zu den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 befinden sich ergänzend in Anhang 4-G.

Metaanalysen für Gesamtmortalität

Für Nerandomilast liegt im Anwendungsgebiet IPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor: FIBRONEER®-IPF (siehe Tabelle 4-102). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

Für Nintedanib liegen im Anwendungsgebiet der IPF zum vorliegenden Endpunkt vier nutzenbewertungsrelevante Studien vor: INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW (siehe Tabelle 4-102). 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 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nerandomilast	Nintedanib	Placebo
1	FIBRONEER®-IPF (non-AF)	●		●
4	INPULSIS®-1		●	●
	INPULSIS®-2		●	●
	1199.187		●	●
	TOMORROW		●	●
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 42) über den Brückenkomparator Placebo beinhaltet auf der Seite von Nerandomilast die Studie FIBRONEER®-IPF und auf der Seite von Nintedanib die Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW.

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 4-107: Operationalisierung von akuten Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-IPF	Die Operationalisierung der Endpunkte sowie Details zur Analyse und Erhebung sind Tabelle 4-28 zu entnehmen.
INPULSIS®-1	<u>Bestätigte adjudizierte akute Exazerbation oder Tod</u> Operationalisierung: Die *Zeit bis zur ersten bestätigten adjudizierten akuten Exazerbation oder Tod jeglicher Ursache* wurde definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur ersten akuten Exazerbation, die nachträglich durch ein IAC *bestätigt* wurde oder Tod, je nachdem was

Studie	Operationalisierung
	zuerst eintrat. Details zur Analyse: Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (*bestätigte* adjudizierte akute Exazerbation oder Tod): 372 Tage nach Randomisierung (52 Wochen + 7 Tage Toleranz) bzw. beim letzten Patientenkontakt, definiert als Datum des letzten im CRF dokumentierten Ereignisses. Nur *bestätigte* Exazerbationen wurden bei der Analyse als Ereignis betrachtet. <u>Adjudizierte akute Exazerbation oder Tod</u> Operationalisierung: Die *Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation oder Tod jeglicher Ursache*, wurde definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur ersten akuten Exazerbation, die nachträglich durch ein IAC bewertet wurde, oder Tod, je nachdem was zuerst eintrat. Details zur Analyse: Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (adjudizierte akute Exazerbation oder Tod): 372 Tage nach Randomisierung (52 Wochen + 7 Tage Toleranz) bzw. beim letzten Patientenkontakt, definiert als Datum des letzten im CRF dokumentierten Ereignisses. Sowohl *bestätigte* als auch *vermutete Exazerbationen* wurden bei der Analyse als Ereignis betrachtet. **Erhebung:** - kontinuierlich durch Prüfarzt (als UE), gemäß im Studienprotokoll präspezifizierter Definition für Exazerbationen - Studienteilnehmer wurden sensibilisiert dem Prüfarzt auftretende Verschlechterungen in Bezug auf Dyspnoe frühzeitig zu berichten Dokumentation aller relevanten klinischen Daten zu jeder Exazerbation in spezifischem Fragebogen (klinischer Verlauf, Anzeichen und Symptome, Laborergebnisse, Lungenfunktion, Ergebnisse Bildgebungsverfahren, erforderliche Behandlung). Akute Exazerbationen waren definiert als akute Verschlechterungen des klinischen Zustandes ohne erkennbare andere Ursachen, einschließlich Vorliegen aller folgenden Merkmale basierend auf Collard et al. 2007: - Unerklärtes Neuauftreten oder Zunahme von Dyspnoe innerhalb der letzten 30 Tage - Neue diffuse pulmonale Infiltrate auf Röntgenbild des Thorax und/oder neue mittels HRCT festgestellte parenchymale Anomalien ohne Pneumothorax oder Pleuraergüsse (neue Milchglasverschattungen) seit der letzten Visite - Ausschluss von Infektionen gemäß üblicher klinischer Praxis oder mikrobiologischen Studien - Ausschluss anderer möglicher Erklärungen gemäß üblicher klinischer Praxis, einschließlich Linksherzinsuffizienz, Lungenembolie und akuter Lungenschädigung Nachträgliche Adjudizierung durch das IAC[a]. Die Adjudizierung erfolgte verblindet, wobei alle berichteten Exazerbationen basierend auf den vorliegenden Unterlagen anhand der oben genannten Kriterien wie folgt kategorisiert wurden: - bestätigte Exazerbation - vermutete Exazerbation

Studie	Operationalisierung
	- keine Exazerbation Auswertungen der Einzelkomponenten des Endpunktes - Zeit bis zur ersten *bestätigten* adjudizierten akuten Exazerbation bzw. Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation Definition: Zeit von Randomisierung bis zur ersten *bestätigten* akuten Exazerbation bzw. ersten akuten Exazerbation, die nachträglich durch ein IAC bewertet wurden Zensierung von Patienten ohne Ereignis: 372 Tage nach Randomisierung (52 Wochen + 7 Tage Toleranz) bzw. beim letzten Patientenkontakt, definiert als Datum des letzten im CRF dokumentierten Ereignisses oder bei Todesfall
INPULSIS®-2	Homogenes Studiendesign zu INPULSIS®-1
1199.187	Zeit bis zur ersten *bestätigten* adjudizierten akuten Exazerbation oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation oder Tod wurden analog zu INPULSIS®-1 ausgewertet. **Details zur Analyse:** Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis: Für Kaplan-Meier-Schätzung: an Tag 176; für die Cox-Regression am End-Datum der kontrollierten Phase Bei der Endpunktkomponente „*bestätigte* adjudizierte akute Exazerbation“ bzw. „adjudizierte akute Exazerbation“ erfolgt die Zensierung jeweils für Kaplan-Meier-Schätzung: an Tag 176; für die Cox-Regression am End-Datum der kontrollierten Phase oder zum Zeitpunkt des Todes. **Erhebung:** Erhebung und Adjudizierung analog zu INPULSIS®-Studien
TOMORROW	Bestätigte akute Exazerbation oder Tod: Dieser Endpunkt wurde nicht erfasst. In der Studie TOMORROW wurde keine Adjudizierung von Exazerbationen durchgeführt. Akute Exazerbation oder Tod Operationalisierung: Die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod jeglicher Ursache*, wurde definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. **Details zur Analyse:** Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis: Fehlende oder unvollständige Daten wurden zensiert. Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, wurden im Rahme der Nachbeobachtung in die Analyse einbezogen, unabhängig davon ob sie behandelt wurden oder nicht. Bei der Endpunktkomponente „akute Exazerbation“ erfolgte die Zensierung für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis: Fehlende oder unvollständige Daten wurden zensiert, ebenso Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Todes. Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, wurden im Rahmen der Nachbeobachtung in die Analyse einbezogen, unabhängig davon ob sie behandelt wurden oder nicht. **Erhebung:** - kontinuierlich durch Prüfarzt (als UE), gemäß im Studienprotokoll präspezifizierter Definition für Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
	Akute Exazerbationen waren definiert als ungeklärte klinische Symptome innerhalb eines Monats, die alle folgenden Merkmale basierend auf Collard et al. 2007 umfassten: - zunehmende Dyspnoe über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis zu vier Wochen - neue diffuse pulmonale Infiltrate auf Röntgenbild des Thorax und/oder neue mittels HRCT festgestellte parenchymale Anomalie ohne Pneumothorax oder Pleuraergüsse (neue Milchglasverschattungen) seit der letzten Visite - Absinken des PaO_2 um ≥ 10 mmHg oder $Pa(A\text{-}a)O_2$ < 225 seit der letzten Visite - Ausschluss von Infektionen gemäß üblicher klinischer Praxis oder mikrobiologischen Studien - Ausschluss einer Herzinsuffizienz einer Lungenembolie usw. Es wurde keine nachträgliche Adjudizierung von Exazerbationen durchgeführt, weshalb nicht adjudizierte akute Exazerbationen herangezogen wurden.
a: Das IAC bestand aus drei Fachärzten für Pneumologie mit spezieller Expertise auf dem Gebiet der IPF. 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 4-108: 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®-IPF	Siehe Tabelle 4-29.					
INPULSIS®-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
INPULSIS®-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1199.187	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TOMORROW	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 4-108 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und der Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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®-IPF und in den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW verblindet, mittels strukturierter Erfassung der Daten im eCRF der Studie.

Die Auswertung basiert auf dem FAS bzw. TS/RS (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®-IPF und in den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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 4-107). 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 den Analysen zu „akuten Exazerbation“ zeigen sich bei Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-109).

In den supplementären Analysen zu „akuten Exazerbation“ zeigt der ergänzend durchgeführte indirekte Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4-109).

Tabelle 4-109: 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 Tod jeglicher Ursache			
18 mg Nerandomilast vs. Placebo			
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	10/87 (11,5)	17/87 (19,5)	0,64 [0,29; 1,45]; 0,2867
150 mg Nintedanib vs. Placebo			
INPULSIS®-1[b, c, d]	14 /309 (4,5)	14/204 (6,9)	0,63 [0,30; 1,34]; 0,2672
INPULSIS®-2[b, c, d]	24/329 (7,3)	20/219 (9,1)	0,80 [0,44; 1,46]; 0,4362
1199.187[b, c, d]	1/56 (1,8)	5/57 (8,8)	0,13 [0,01; 1,11]; 0,1083
Metaanalyse[e]			0,61 [0,12; 3,08]; 0,3165
Adjustierter indirekter Vergleich[f]			1,06 [0,17; 6,54]; 0,9485
Akute Exazerbation oder Tod			
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod jeglicher Ursache			
18 mg Nerandomilast vs. Placebo			
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	12/87 (13,8)	21/87 (24,1)	0,63 [0,30; 1,32]; 0,2231
150 mg Nintedanib vs. Placebo			
INPULSIS®-1[b, c, g]	18/309 (5,8)	17/204 (8,3)	0,67 [0,35; 1,31]; 0,2796
INPULSIS®-2[b, c, g]	26/329 (7,9)	27/219 (12,3)	0,63 [0,37; 1,09]; 0,0889
1199.187[b, c, g]	1/56 (1,8)	5/57 (8,8)	0,13 [0,01; 1,14]; 0,1061
TOMORROW[b, h]	8/86 (9,3)	15/87 (17,2)	0,51 [0,21; 1,21]; 0,1043
Metaanalyse[e]			0,59 [0,35; 0,99]; **0,0488**
Adjustierter indirekter Vergleich[i]			1,07 [0,44; 2,63]; 0,8818
Endpunktkomponenten			
Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation			
18 mg Nerandomilast vs. Placebo			
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	8/87 (9,2)	8/87 (9,2)	1,15 [0,41; 3,23]; 0,7967
150 mg Nintedanib vs. Placebo			
INPULSIS®-1[b, c, d]	2/309 (0,6)	1/204 (0,5)	1,37 [0,12; 15,61]; 0,7977
INPULSIS®-2[b, c, d]	2/329 (0,6)	3/219 (1,4)	0,45 [0,07; 2,69]; 0,3561
1199.187[b, c, d]	1/56 (1,8)	2/57 (3,5)	0,38 [0,03; 4,97]; 0,5859
Metaanalyse[e]			0,58 [0,12; 2,84]; 0,2783

Endpunkt / Evidenz	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle HR [95%-KI]; p-Wert[a]
Adjustierter indirekter Vergleich[f]			1,98 [0,30; 13,18]; 0,4818
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation			
18 mg Nerandomilast vs. Placebo			
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	11/87 (12,6)	12/87 (13,8)	1,01 [0,43; 2,38]; 0,9836
150 mg Nintedanib vs. Placebo			
INPULSIS®-1[b, c, g]	7/309 (2,3)	8/204 (3,9)	0,55 [0,20; 1,54]; 0,302*
INPULSIS®-2[b, c, g]	5/329 (1,5)	16/219 (7,3)	0,20 [0,07; 0,56]; **0,001***
1199.187[b, c, g]	1/56 (1,8)	2/57 (3,5)	0,39 [0,03; 4,91]; 0,576*
TOMORROW[b, h]	2/86 (2,3)	12/87 (13,8)	0,16 [0,04; 0,71]; **0,016***
Metaanalyse[e]			0,29 [0,11; 0,77]; **0,028***
Adjustierter indirekter Vergleich[i]			3,48 [0,95; 12,72]; 0,0593
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache			
siehe Tabelle 4-105			

a: Studie FIBRONEER®-IPF: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodells mit der kategorialen Variablen Behandlung sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes).
Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW: Geschätzt mittels eines Cox-Regressionsmodelles mit den Variablen Behandlung, Geschlecht, Alter und Größe (in TOMORROW zusätzlich adjustiert für Region und unter Einbezug nicht-adjudizierter Exazerbationen). Der p-Wert stammt aus einem Log-Rank-Test.
b: In den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW wurde die von Collard et al. 2007 vorgeschlagene Definition der akuten Exazerbationen verwendet, die durch Infektionen ausgelöste Exazerbationen ausschloss und die damit wesentlich von den heutigen Diagnosekriterien nach Collard et al. 2016 abweicht [10, 11].
c: In den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 und 1199.187 wurde eine zentrale Adjudizierung aller akuten Exazerbationen durchgeführt. Exazerbationen, die alle nach Collard et al. 2007 protokolldefinierten Kriterien erfüllten, wurden als „bestätigte adjudizierte Exazerbationen“ gewertet. Daneben wurden auch „vermutete adjudizierte Exazerbationen“ zur Endpunktauswertung herangezogen, die nicht alle Kriterien erfüllten. Anders als in der Studie FIBRONEER®-IPF konnte dies nicht nur das Fehlen eines CT betreffen, sondern auch eines der anderen Exazerbations-Kriterien. Die Bezeichnung „vermutete akute Exazerbation“ ist damit zwischen der Studie FIBRONEER®-IPF und den Nintedanib-Studien (INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 und 1199.187) nicht deckungsgleich.
d: Für diese Operationalisierung werden die „bestätigten“ adjudizierten akuten Exazerbationen herangezogen.
e: Geschätzt mittels einer Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode.
f: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-IPF und Metaanalyse von INPULSIS®-1 & -2 und 1199.187.
g: Für diese Operationalisierung werden die „bestätigten“ und die „vermuteten“ adjudizierten akuten Exazerbationen der Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 und 1199.187 herangezogen.
h: Da in der Studie TOMORROW keine Adjudizierung von Exazerbationen durchgeführt wurde, werden für diese Operationalisierung alle akuten Exazerbationen entsprechend der TOMORROW-Studiendefinition herangezogen.
i: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-IPF und Metaanalyse von INPULSIS®-1 & -2, 1199.187 und TOMORROW.

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

*entnommen aus dem Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in IPF (2019) [3]

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Kaplan-Meier-Plots zur Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und zu den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW befinden sich zu den kombinierten Endpunkten ergänzend in Anhang 4-G.

Metaanalysen für Akute Exazerbationen

Für Nerandomilast liegt im Anwendungsgebiet IPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor: FIBRONEER®-IPF (siehe Tabelle 4-106). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

Für Nintedanib liegen im Anwendungsgebiet der IPF zum vorliegenden Endpunkt vier nutzenbewertungsrelevante Studien vor: INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW (siehe Tabelle 4-106). Die Ergebnisse dieser Studien wurden vor der Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs in einer Metaanalyse zusammengeführt. Die Forest-Plots der Metaanalyse – inklusive Heterogenitätsmaßen – befinden 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 4-110: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nerandomilast	Nintedanib	Placebo
1	FIBRONEER®-IPF (non-AF)	●		●
2	INPULSIS®-1		●	●
	INPULSIS®-2		●	●
2	1199.187	Endpunkt nicht erhoben		
	TOMORROW			
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 42) über den Brückenkomparator Placebo beinhaltet auf der Seite von Nerandomilast die Studie FIBRONEER®-IPF und auf der Seite von Nintedanib die Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2.

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 4-111: Operationalisierung von EQ-5D VAS-Score

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-IPF	Die Operationalisierung der Endpunkte, die Zensierung und die Erhebung ist Tabelle 4-54 zu entnehmen.
INPULSIS®-1[a]	Veränderung EQ-5D VAS Operationalisierung: Die absolute *Veränderung des EQ-5D VAS* wurde definiert als die absolute Veränderung der EQ-5D VAS (Skala 0-100) über 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. **Details zur Analyse:** Die Auswertung erfolgt mittels eines MMRM. **Erhebung:** Die Erhebung des Fragebogens erfolgte durch Studienteilnehmer, mittels EQ-5D-Fragebogen, vom Ausgangswert bis Woche 52. 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).
INPULSIS®-2[a]	Homogenes Studiendesign zu INPULSIS®-1
1199.187	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
TOMORROW	

a: Die Operationalisierung für die gepoolten Auswertungen entspricht der Operationalisierung in den Einzelstudien.
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 4-112: 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®-IPF	Siehe Tabelle 4-55.					
INPULSIS®-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
INPULSIS®-2	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 4-112 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und der Nintedanib-Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 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 der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und in den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 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 auf Grundlage der Rücklaufquoten alle verfügbaren Daten bis zur 52. Woche bzw. EOT 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 Analysesets eingeschlossen, für die neben dem Ausgangswert mindestens ein weiterer Wert vorlag.

Die Auswertungskriterien waren in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und in den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 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 4-111). 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 auf hohem Niveau (Studie FIBRONEER®-IPF:

Nerandomilast 90,7% vs. Placebo 87,5%; INPULSIS®-1: Nintedanib 80,6% vs. Placebo 78,9%; INPULSIS®-2: Nintedanib 81,5% vs. Placebo 81,7%) 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 für die einzelnen Studien als niedrig eingestuft wird.

Tabelle 4-113: Rücklaufquote für den Fragebogen EQ-5D VAS-Score in RCT für indirekte Vergleiche (FIBRONEER®-IPF (non-AF); INPULSIS®-1 & INPULSIS®-2)

Zeitpunkt	FIBRONEER®-IPF (non-AF)		INPULSIS®-1		INPULSIS®-2	
	18 mg Neran-domilast	Placebo	150 mg Nintedanib	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 im TS der Studie (%)[b]	Patienten mit Erhebung/ Patienten im TS der Studie (%)[b]	Patienten mit Erhebung/ Patienten im TS der Studie (%)[b]	Patienten mit Erhebung/ Patienten im TS der Studie (%)[b]
EQ-5D VAS-Score						
Ausgangswert	85/87 (97,7)	85/87 (97,7)	306/309 (99,0)	203/204 (99,5)	324/329 (98,5)	218/219 (99,5)
Woche 6	86/87 (98,9)	84/87 (96,6)	[c]	[c]	[c]	[c]
Woche 12	84/87 (96,6)	81/85 (95,3)	290/309 (93,9)	195/204 (95,6)	311/329 (94,5)	208/219 (95,0)
Woche 18	83/87 (95,4)	80/84 (95,2)	[c]	[c]	[c]	[c]
Woche 26	81/87 (93,1)	76/84 (90,5)	281/309 (90,9)[d]	191/204 (93,6)[d]	301/329 (91,5)[d]	205/219 (93,6)[d]
Woche 36	79/87 (90,8)	73/81 (90,1)	[c]	[c]	[c]	[c]
Woche 44	78/87 (89,7)	72/80 (90,0)	[c]	[c]	[c]	[c]
Woche 52	78/86 (90,7)	70/80 (87,5)	249/309 (80,6)	161/204 (78,9)	268/329 (81,5)	179/219 (81,7)
Woche 64	76/86 (88,4)	67/79 (84,8)	[c]	[c]	[c]	[c]

a: Alle Patientinnen und Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.
b: Entsprechend der deskriptiven Auswertung zum EQ-5D im Studienbericht der INPULSIS®-Studien.
c: Die Erfassung des Fragebogens erfolgte in den INPULSIS®-Studien zu Studienbeginn und den Wochen 12, 24 und 52. Im indirekten Vergleich werden daher auch auf der Nerandomilast-Seite die Schätzer zu Woche 52 herangezogen.
d: Erhebung zu Woche 24.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (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 zum Patientenfragebogen „EQ-5D VAS-Score“ zeigt sich bei Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF kein signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 4-114).

Der indirekte Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo zeigt für den Patientenfragebogen EQ-5D VAS-Score keinen signifikanten Gruppenunterschied (siehe Tabelle 4-114).

Tabelle 4-114: 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					
Veränderung des EQ-5D VAS zu Woche 52					
18 mg Nerandomilast vs. Placebo					
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	76/84 (90,5)	0,5 [-2,8; 3,7]	68/83 (81,9)	-1,6 [-4,9; 1,8]	2,1 [-2,6; 6,7]; 0,3859
150 mg Nintedanib vs. Placebo					
INPULSIS®-1	293[e]	-2,95 (0,94)	197[e]	-6,04 (1,17)	3,09 [0,14; 6,03]; **0,040**[*]
INPULSIS®-2	312[e]	-2,50 (0,91)	211[e]	-6,90 (1,11)	4,39 [1,59; 7,20]; **0,002**[*]
Metaanalyse[f]					3,81 [1,78; 5,85]; **<0,001** 0,25 [0,12; 0,39][*]
Adjustierter indirekter Vergleich[g]					-1,8 [-6,9; 3,3]; 0,5006

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.

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]
c: Studie FIBRONEER®-IPF: Geschätzt mittels MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung×Visite, kontinuierlichem Ausgangswert×Visite und unstrukturierter Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen. Das Modell enthält Daten bis Woche 64. Studien INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2: Geschätzt mittels gepooltem MMRM mit festen kategorialen Effekten für Behandlung, Studie, Visite, kontinuierlichem Ausgangswert, sowie Interaktionstermen für Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite. d: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g wird ergänzend dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt. e: In Modul 4 A ist eine höhere Anzahl in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten angegeben als in Modul 5 des Dossiers. Hier sind die Angaben aus Modul 5 dargestellt. f: Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten. g: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-IPF und Meta-Analyse von INPULSIS®-1 & -2. Werte >0 zeigen eine Verbesserung der VAS des EQ-5D zugunsten der Intervention an. *entnommen aus dem Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in IPF (2019) [3] Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Metaanalysen für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS-Score)

Für Nerandomilast liegt im Anwendungsgebiet IPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor: FIBRONEER®-IPF (siehe Tabelle 4-110). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

Für Nintedanib liegen im Anwendungsgebiet der IPF zum vorliegenden Endpunkt zwei nutzenbewertungsrelevante Studien vor: INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2 (siehe Tabelle 4-110). Die Ergebnisse dieser Studien wurden vor der Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs in einer Metaanalyse zusammengeführt. Der Forest-Plot der Metaanalyse befindet sich in Anhang 4-G.

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 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nerandomilast	Nintedanib	Placebo
1	FIBRONEER®-IPF (non-AF)	●		●
4	INPULSIS®-1		●	●
	INPULSIS®-2		●	●
	1199.187		●	●
	TOMORROW		●	●
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 42) über den Brückenkomparator Placebo beinhaltet auf der Seite von Nerandomilast die Studie FIBRONEER®-IPF und auf der Seite von Nintedanib die Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW.

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 4-116: Operationalisierung von Gesamtraten UE

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-IPF	Die Operationalisierung der Endpunkte sowie Details zur Analyse und Erhebung sind Tabelle 4-63 zu entnehmen.
INPULSIS®-1	**Gesamtraten UE** <u>UE jeglichen Schweregrades</u> Operationalisierung: Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Vorkommnis (einschließlich einer Verschlechterung des bestehenden Krankheitszustandes) bei einem

Studie	Operationalisierung
	Studienteilnehmer, der Studienmedikation erhielt. Dabei musste das Ereignis nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dem angewandten Arzneimittel stehen. Details zur Analyse: Ereignisse wurden registriert von Studienbeginn bis 28 Tage nach der letzten Arzneimitteleinnahme. SUE Operationalisierung: Ein SUE war 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. Details zur Analyse: Ereignisse wurden registriert von Studienbeginn bis 28 Tage nach der letzten Arzneimitteleinnahme. UE, die zum Therapieabbruch führten Operationalisierung: Jegliches berichtete UE, das zum permanenten Absetzen der Studienmedikation führte (keine Re-Exposition in voller oder reduzierter Dosierung). **Details zur Analyse:** 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.
INPULSIS®-2	Homogenes Studiendesign zu INPULSIS®-1
1199.187	**Gesamtraten UE** UE jeglichen Schweregrades Operationalisierung: Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Vorkommnis (einschließlich einer Verschlechterung des bestehenden Krankheitszustandes) bei einem Studienteilnehmer, der Studienmedikation erhielt. Dabei musste das Ereignis nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dem angewandten Arzneimittel stehen. Details zur Analyse: Ereignisse wurden registriert von Studienbeginn bis 28 Tage nach der letzten Arzneimitteleinnahme. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen der unerwünschten Ereignisse der kontrollierten Studienphase (im Studienbericht wird diese Phase als P1 bezeichnet) berücksichtigt. SUE Operationalisierung:

Studie	Operationalisierung
	Ein SUE war 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. Details zur Analyse: Ereignisse wurden registriert von Studienbeginn bis 28 Tage nach der letzten Arzneimitteleinnahme. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen der unerwünschten Ereignisse der kontrollierten Studienphase (im Studienbericht wird diese Phase als P1 bezeichnet) berücksichtigt. <u>UE, die zum Therapieabbruch führten</u> Operationalisierung: Jegliches berichtete UE, das zum permanenten Absetzen der Studienmedikation führte (keine Re-Exposition in voller oder reduzierter Dosierung). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen der unerwünschten Ereignisse der kontrollierten Studienphase (im Studienbericht wird diese Phase als P1 bezeichnet) berücksichtigt. **Details zur Analyse:** 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.
TOMORROW	**Gesamtraten UE** <u>UE jeglichen Schweregrades</u> Operationalisierung: Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Vorkommnis (einschließlich einer Verschlechterung des bestehenden Krankheitszustandes) bei einem Studienteilnehmer, der Studienmedikation erhielt. Dabei musste das Ereignis nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dem angewandten Arzneimittel stehen. <u>SUE</u> Operationalisierung: Ein SUE war definiert als jegliches unerwünschtes Ereignis, das zum Tod führte, unmittelbar lebensbedrohlich war, zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung/Einschränkung führte, einen Krankenhausaufenthalt des Patienten erforderlich machte oder verlängerte, eine angeborene Anomalie/ Geburtsfehler darstellte oder aus einem anderen Grund für schwerwiegend erachtet wurde oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich machte, um eine der oben genannten Konsequenzen zu verhindern. <u>UE, die zum Therapieabbruch führten</u> Operationalisierung:

Studie	Operationalisierung
	Jegliches berichtetes UE, das zum permanenten Absetzen der Studienmedikation führte (keine Re-Exposition in voller oder reduzierter Dosierung). **Details zur Analyse:** Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen der unerwünschten Ereignisse der kontrollierten Studienphase (zwölf Monate) berücksichtigt. 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.
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 4-117: 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®-IPF	Siehe Tabelle 4-64.					
INPULSIS®-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
INPULSIS®-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1199.187	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TOMORROW	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 4-117 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und der Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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®-IPF und in den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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-Studie TOMORROW wurden entsprechend der tatsächlich zur Randomisierung erhaltenen initialen Dosis analysiert. Die Patientinnen und Patienten der Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 und 1199.187 wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und in den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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 4-116). 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 zeigt sich bei Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF für die Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ein signifikanter Behandlungsvorteil von Nerandomilast gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-118).

Der indirekte Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo zeigt für die Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades – unabhängig von der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse – signifikante Behandlungsvorteile für Nerandomilast (siehe Tabelle 4-118 und Tabelle 4-119). Bei Patientinnen und Patienten, die mit Nerandomilast behandelt wurden, treten zudem weniger häufig SUE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, auf als bei Patientinnen und Patienten, die mit Nintedanib behandelt wurden.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib	Placebo	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle	p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	
Gesamtraten UE				
UE jeglichen Schweregrades				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	81/87 (93,1)	87/87 (100,0)	0,93 [0,88; 0,99][a]	**0,0127**[b]
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INPULSIS®-1	298/309 (96,4)	181/204 (88,7)	1,09 [1,03; 1,15][a]	**0,0006**[b]
INPULSIS®-2	311/329 (94,5)	198/219 (90,4)	1,05 [0,99; 1,10][a]	0,0663[b]
1199.187	55/56 (98,2)	52/57 (91,2)	1,08 [0,99; 1,18][a]	0,0977[b]
TOMORROW	80/85 (94,1)	77/85 (90,6)	1,04 [0,95; 1,13][a]	0,3866[b]
Metaanalyse[c]			1,06 [1,03; 1,10]	**0,0119**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,88 [0,82; 0,94]	**0,0001**
SUE				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	30/87 (34,5)	42/87 (48,3)	0,71 [0,50; 1,03][a]	0,0647[b]
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INPULSIS®-1	96/309 (31,1)	55/204 (27,0)	1,15 [0,87; 1,53][*]	0,318[*]
INPULSIS®-2	98/329 (29,8)	72/219 (32,9)	0,91 [0,70; 1,17][*]	0,444[*]
1199.187	8/56 (14,3)	9/57 (15,8)	0,90 [0,38; 2,18][*]	0,823[*]
TOMORROW	23/85 (27,1)	26/85 (30,6)	0,88 [0,55; 1,42][**]	0,682[**]
Metaanalyse[c]			0,99 [0,79; 1,23][*]	0,866[*]
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,72 [0,47; 1,10]	0,1318
UE, die zum Therapieabbruch führten				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	8/87 (9,2)	11/87 (12,6)	0,73 [0,31; 1,72][a]	0,4659[b]

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INPULSIS®-1	65/309 (21,0)	22/204 (10,8)	1,95 [1,24; 3,06][*]	**0,002**[*]
INPULSIS®-2	58/329 (17,6)	33/219 (15,1)	1,17 [0,79; 1,73][*]	0,430[*]
1199.187	8/56 (14,3)	3/57 (5,3)	2,71 [0,76; 9,71][*]	0,106[*]
TOMORROW	26/85 (30,6)	22/85 (25,9)	1,18 [0,73; 1,91][**]	0,532[**]
Metaanalyse[c]			1,44 [0,86; 2,40][*]	0,109[*]
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,51 [0,19; 1,38]	0,1816

a: Studie FIBRONEER®-IPF: Für RR und OR wurden asymptotische 95%-Wald-Konfidenzintervalle berechnet, für RD Newcombe-Hybrid-Score-Konfidenzintervalle. Die Ergebnisse zu RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt.
Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW: Für RR wurden asymptotische 95%-Konfidenzintervalle berechnet.
Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast bzw. Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden.
b: Studien FIBRONEER®-IPF, INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW: Der p-Wert wurde mittels Pearson Chi-Quadrat-Test berechnet.
c: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode); methodisch orientiert an der Berechnung des IQWiG gemäß des Nutzenbewertungsverfahren von Nintedanib (2019) [3].
d: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-IPF und Metaanalyse von INPULSIS®-1 & -2, 1199.187 und TOMORROW. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Nintedanib zu erleiden.
e: Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode).
*entnommen aus dem Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in IPF (2019) [3]
**entnommen aus dem Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in IPF (2019) [3]; Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés (1994) [91]).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-119: 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®-IPF (non-AF)	81/87 (93,1)	86/87 (98,9)	0,94 [0,89; 1,00]	0,0537
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INPULSIS®-1	296/309 (95,8)	180/204 (88,2)	1,09 [1,03; 1,15]	**0,0012**
INPULSIS®-2	311/329 (94,5)	196/219 (89,5)	1,06 [1,00; 1,11]	**0,0283**

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]
1199.187	55/56 (98,2)	52/57 (91,2)	1,08 [0,99; 1,18]	0,0977
TOMORROW	80/85 (94,1)	77/85 (90,6)	1,04 [0,95; 1,13]	0,3866
Metaanalyse[c]			1,07 [1,04; 1,10]	**0,0059**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,88 [0,83; 0,95]	**0,0003**
SUE				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	29/87 (33,3)	41/87 (47,1)	0,71 [0,49; 1,03]	0,0636
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INPULSIS®-1	86/309 (27,8)	51/204 (25,0)	1,11 [0,83; 1,50]	0,4780
INPULSIS®-2	93/329 (28,3)	66/219 (30,1)	0,94 [0,72; 1,22]	0,6367
1199.187	7/56 (12,5)	8/57 (14,0)	0,89 [0,35; 2,29]	0,8100
TOMORROW	22/85 (25,9)	24/85 (28,2)	0,92 [0,56; 1,50]	0,7299
Metaanalyse[c]			0,99 [0,85; 1,17]	0,9110
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,71 [0,47; 1,07]	0,0991
UE, die zum Therapieabbruch führten				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	8/87 (9,2)	11/87 (12,6)	0,73 [0,31; 1,72]	0,4659
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INPULSIS®-1	59/309 (19,1)	19/204 (9,3)	2,05 [1,26; 3,33]	**0,0025**
INPULSIS®-2	56/329 (17,0)	25/219 (11,4)	1,49 [0,96; 2,31]	0,0701
1199.187	7/56 (12,5)	2/57 (3,5)	3,56 [0,77; 16,41]	0,0776
TOMORROW	25/85 (29,4)	19/85 (22,4)	1,32 [0,79; 2,20]	0,2934
Metaanalyse[c]			1,63 [1,08; 2,48]	**0,0329**
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,44 [0,17; 1,16]	0,0969

a: Studie FIBRONEER®-IPF: Für RR und OR wurden asymptotische 95%-Wald-Konfidenzintervalle berechnet, für RD Newcombe-Hybrid-Score-Konfidenzintervalle. Die Ergebnisse zum RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt.
Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW: Für RR wurden asymptotische 95%-Konfidenz-intervalle berechnet.
Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast bzw. Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden.
b: Studien FIBRONEER®-IPF, INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW: Der p-Wert wurde mittels Pearson Chi-Quadrat-Test berechnet.
c: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode); methodisch orientiert an der Berechnung des IQWiG gemäß des Nutzenbewertungsverfahren von Nintedanib (2019) [3].
d: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-IPF und Metaanalyse von INPULSIS®-1 & -2, 1199.187 und TOMORROW. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Nintedanib zu erleiden.

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]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Metaanalysen für Gesamtraten UE

Für Nerandomilast liegt im Anwendungsgebiet IPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor: FIBRONEER®-IPF (siehe Tabelle 4-115). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

Für Nintedanib liegen im Anwendungsgebiet der IPF zum vorliegenden Endpunkt vier nutzenbewertungsrelevante Studien vor: INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW (siehe Tabelle 4-115). Die Ergebnisse dieser Studien wurden vor der Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs in einer Metaanalyse zusammengeführt. Die Forest-Plots der Metaanalyse – inklusive 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 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nerandomilast	Nintedanib	Placebo
1	FIBRONEER®-IPF (non-AF)	●		●
4	INPULSIS®-1		●	●
	INPULSIS®-2		●	●
	1199.187		●	●
	TOMORROW		●	●
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 42) über den Brückenkomparator Placebo beinhaltet auf der Seite von Nerandomilast die Studie FIBRONEER®-IPF und auf der Seite von Nintedanib die Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW.

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 4-121: Operationalisierung von UE nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
FIBRONEER®-IPF	Die Operationalisierung der Endpunkte sowie Details zur Analyse und die Erhebung sind Tabelle 4-68 zu entnehmen. Ergänzend für den indirekten Vergleich wurden – ohne Anwendung der Mindest-Schwellenwerte für die Ereignisanzahl – UE jeglichen Schweregrades ausgewertet, die in der frühen Nutzenbewertung von Nintedanib von Relevanz waren. Im Konkreten: • SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* mit den PT *Erbrechen*, *Diarrhö*, *Oberbauchschmerzen* und *Übelkeit*
INPULSIS®-1	UE nach SOC und PT Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden UE nach SOC und PT ausgewertet, für die im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in IPF (2019) [3] eine metaanalytische Zusammenfassung vorliegt. Dies betrifft die folgenden SOC und PTs: • *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (SOC) • *Diarrhö* (PT) • *Erbrechen* (PT) • *Oberbauchschmerzen* (PT) Ergänzend für den indirekten Vergleich wurde die Erforderlichkeit einer zusätzlichen Auswertung ohne Anwendung der Mindest-Schwellenwerte für die Ereignisanzahl geprüft für UE jeglichen Schweregrades, die in der Studie FIBRONEER®-IPF einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zuungunsten von Nerandomilast zeigten. Im Konkreten betrifft dies die *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*. **Details zur Analyse** und zur **Erhebung** sind in Tabelle 4-116 abgebildet.
INPULSIS®-2	Analog zur INPULSIS®-1
1199.187	Analog zur INPULSIS®-1
TOMORROW	Analog zur INPULSIS®-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 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate 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®-IPF	Siehe Tabelle 4-69.					
INPULSIS®-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
INPULSIS®-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1199.187	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TOMORROW	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 4-122 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotential der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und der Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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®-IPF und in den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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-Studie TOMORROW wurden entsprechend der tatsächlich zur Randomisierung erhaltenen initialen Dosis analysiert. Die Patientinnen und Patienten der Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2 und 1199.187 wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Auswertungskriterien waren in der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF und in den Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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 4-121). 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. Alle weiteren UE nach SOC und PT für Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-IPF 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®-IPF in dem PT „Diarrhö“ und in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Nerandomilast gegenüber Placebo. In der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, dem PT „Erbrechen“, dem PT „Übelkeit“ und dem PT „Oberbauchschmerzen“ liegt kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vor. Es traten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede bei schweren UE (CTCAE Grad ≥3) nach SOC und PT oder SUE nach SOC und PT auf.

In den Analysen zu UE nach SOC und PT im indirekten Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo zeigt sich in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Nerandomilast.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT				
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	39/87 (44,8)	27/87 (31,0)	1,44 [0,98; 2,13][a]	0,0608[b]
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INPULSIS®-1	235/309 (76,1)	71/204 (34,8)	2,19 [1,79; 2,66]**	**<0,001****
INPULSIS®-2	253/329 (76,9)	219/97 (44,3)	1,74 [1,48; 2,04]**	**<0,001****
1199.187	48/56 (85,7)	30/57 (52,6)	1,63 [1,25, 2,13]**	**<0,001****
TOMORROW	63/85 (74,1)	27/85 (31,8)	2,33 [1,67; 3,26]**	**<0,001****
Metaanalyse[c]			1,92 [1,48; 2,49]*	**0,004***
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,75 [0,47; 1,20]	0,2345
PT Diarrhö				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	24/87 (27,6)	7/87 (8,0)	3,43 [1,56; 7,54][a]	**0,0008[b]**
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INPULSIS®-1	190/309 (61,5)	38/204 (18,6)	3,30 [2,45; 4,46]*	**<0,001***
INPULSIS®-2	208/329 (63,2)	40/219 (18,3)	3,46 [2,58; 4,64]*	**<0,001***
1199.187	40/56 (71,4)	21/57 (36,8)	1,94 [1,33; 2,83]*	**<0,001***
TOMORROW	47/85 (55,3)	13/85 (15,3)	3,62 [2,12; 6,18]**	**<0,001****
Metaanalyse[c]			2,99 [1,90; 4,70]*	**0,005***
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			1,15 [0,46; 2,84]	0,7678

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert
PT Übelkeit				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	4/87 (4,6)	3/87 (3,4)	1,33 [0,31; 5,78][a]	0,6996[b]
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INPULSIS®-1	70/309 (22,7)	12/204 (5,9)	3,85 [2,14; 6,92][*]	**<0,001**[*]
INPULSIS®-2	86/329 (26,1)	16/219 (7,3)	3,58 [2,16; 5,93][*]	**<0,001**[*]
1199.187	16/56 (28,6)	13/57 (22,8)	1,25 [0,67; 2,36][*]	0,483[*]
TOMORROW	20/85 (23,5)	8/85 (9,4)	2,50 [1,17; 5,36][**]	**0,014**[**]
Metaanalyse[c]			Heterogenität[*]: Q = 8,57; p-Wert = 0,036; I^2: 65,0%	
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			-	
PT Erbrechen				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	4/87 (4,6)	2/87 (2,3)	2,00 [0,38; 10,64][a]	0,4060[b]
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INPULSIS®-1	40/309 (12,9)	4/204 (2,0)	6,60 [2,40; 18,2][*]	**<0,001**[*]
INPULSIS®-2	34/329 (10,3)	7/219 (3,2)	3,23 [1,46; 7,16][*]	**0,002**[*]
1199.187	9/56 (16,1)	3/57 (5,3)	3,05 [0,87; 10,70][*]	0,062[*]
TOMORROW	11/85 (12,9)	4/85 (4,7)	2,75 [0,91; 8,30][**]	0,065[**]
Metaanalyse[c]			3,69 [1,99; 6,83][*]	**0,007**[*]
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,54 [0,09; 3,22]	0,5004
PT Oberbauchschmerzen				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	2/87 (2,3)	2/87 (2,3)	1,00 [0,14; 6,94][a]	1,0000[b]
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INPULSIS®-1	23/309 (7,4)	9/204 (4,4)	1,69 [0,80; 3,57][**]	0,187[**]
INPULSIS®-2	18/329 (5,5)	6/219 (2,7)	2,00 [0,81; 4,95][**]	0,135[**]
1199.187	3/56 (5,4)	3/57 (5,3)	1,02 [0,21; 4,83][**]	k.A.
TOMORROW	10/85 (11,8)	3/85 (3,5)	3,33 [0,95; 11,69][**]	**0,046**[**]
Metaanalyse[c]			1,88 [1,06; 3,32][*]	**0,039**[*]
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			0,53 [0,07; 4,01]	0,5401

Endpunkt / Studie	18 mg Nerandomilast bzw. 150 mg Nintedanib n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt: Intervention vs. Kontrolle RR [95%-KI]	p-Wert
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
18 mg Nerandomilast vs. Placebo				
FIBRONEER®-IPF (non-AF)	13/87 (14,9)	3/87 (3,4)	4,33 [1,28; 14,67][a]	**0,0087[b]**
150 mg Nintedanib vs. Placebo				
INPULSIS®-1	15/309 (4,9)	17/204 (8,3)	0,58 [0,30; 1,14][a]	0,1108[b]
INPULSIS®-2	16/329 (4,9)	11/219 (5,0)	0,97 [0,46; 2,05][a]	0,9326[b]
1199.187	2/56 (3,6)	4/57 (7,0)	0,51 [0,10; 2,67][a]	0,4140[b]
TOMORROW	2/85 (2,4)	5/85 (5,9)	0,40 [0,08; 2,01][a]	0,2469[b]
Metaanalyse[c]			0,68 [0,39; 1,16]	0,1061
Adjustierter indirekter Vergleich[d]			6,40 [1,68; 24,33]	**0,0064**

a: Studie FIBRONEER®-IPF: Für RR und OR wurden asymptotische 95%-Wald-Konfidenzintervalle berechnet, für RD Newcombe-Hybrid-Score-Konfidenzintervalle. Die Ergebnisse zu RD und OR sind in Anhang 4-G dargestellt.
Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW: Für RR wurden asymptotische 95%-Konfidenzintervalle berechnet.
Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast bzw. Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden.
b: Studien FIBRONEER®-IPF INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW: Der p-Wert wurde mittels Pearson Chi-Quadrat-Test berechnet.
c: Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode)
d: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-IPF und Metaanalyse von INPULSIS®-1 & -2, 1199.187 und TOMORROW. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nerandomilast im Vergleich zu Nintedanib zu erleiden.
e: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode); methodisch orientiert an der Berechnung des IQWiG gemäß des Nutzenbewertungsverfahren von Nintedanib (2019) [3]

*entnommen aus dem Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in IPF (2019) [3]
**entnommen aus dem Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib in IPF (2019) [3]; Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés (1994) [91]).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Metaanalysen für UE nach SOC und PT

Für Nerandomilast liegt im Anwendungsgebiet IPF nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor: FIBRONEER®-IPF (siehe Tabelle 4-120). Eine Metaanalyse wurde entsprechend nicht durchgeführt.

Für Nintedanib liegen im Anwendungsgebiet der IPF zum vorliegenden Endpunkt vier nutzenbewertungsrelevante Studien vor: INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW (siehe Tabelle 4-120). Die Ergebnisse dieser Studien wurden vor der Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs in einer Metaanalyse zusammengeführt. Die Forest-Plots der Metaanalyse – inklusive 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.

Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie der Nerandomilast-Studie FIBRONEER®-IPF befinden sich in Anhang 4-G. Die Bewertung der Subgruppenauswertungen zu den Nintedanib-Studien wurde in der frühen Nutzenbewertung zu Nintedanib vorgenommen [6]. Für den ergänzenden indirekten Vergleich wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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 4-124: 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 4-124 *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 4-125: 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 4-126: 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 4-127: 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 4-127 *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 4-128: 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 4-129: 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 4.3.1.3.2.***

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®-IPF

Evidenzstufe

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie FIBRONEER®-IPF 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®-IPF 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[33] (zweimal täglich) und 18 mg (zweimal täglich) gegenüber Placebo.

Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie mit Nintedanib oder Pirfenidon 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 (78% der Studienpopulation) ist ein direkter Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT 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®-IPF 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

[33] 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®-IPF wurde in 36 Ländern in 332 Studienzentren durchgeführt. Es handelt sich mit insgesamt 1.177 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten um die größte randomisierte Phase-III-Studie, die bislang im Anwendungsgebiet der seltenen Erkrankung IPF 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®-IPF 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®-IPF 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 4-130 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®-IPF.

Tabelle 4-130: Zusammenfassung der Ergebnissicherheit nach Endpunktkategorie aus RCT

Studie FIBRONEER®-IPF					
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 antifibrotischer Hintergrundtherapie zu Studienbeginn (78% 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 (22% 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®-IPF eine sehr große, hochwertige, aussagekräftige Studie vor. Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der Studie FIBRONEER®-IPF 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 IPF abzuleiten.

Metaanalyse der Nintedanib-Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW (für den ergänzenden indirekten Vergleich)

Die für den ergänzenden indirekten Vergleich herangezogenen Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW wurde in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet [3]. Bei allen vier supportiv 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 1.347 Patientinnen und Patienten liegt aus den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW umfangreiche Evidenz für Nintedanib vor. Zusätzlich wurde im Rahmen der Metaanalyse die Heterogenität zwischen den Studien geschätzt und als niedrig bewertet.

Die in den vier Studien betrachteten Endpunkte stellen – wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 begründet – patientenrelevante Endpunkte dar, und sind in ihren Operationalisierungen valide.

Für den Endpunkt „akute Exazerbationen“ wurde in den damaligen Nintedanib-IPF-Studien die Definition nach Collard et al. 2007 verwendet, die auf einem inzwischen überholten Verständnis beruht und eine akute respiratorische Verschlechterung aufgrund identifizierbarer Ursachen, wie Infektionen, ausschloss [114].

Insgesamt liegt für die Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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®-IPF ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie zu Studienbeginn, wurde ergänzend ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [92] 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®-IPF und auf der Seite von Nintedanib eine metaanalytische Zusammenfassung (siehe Abschnitt 4.2.5.3) der vier Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW 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 fünf eingeschlossenen Studien zeigen sich die größten Unterschiede

hinsichtlich der Krankheitsschwere, der Studiendauer und der Definition und Erfassung „akuter Exazerbationen“ (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.3). Trotz dieser Unterschiede wird insgesamt von einem supplementären Mehrwert des indirekten Vergleichs in Form ergänzend dargestellter Evidenz ausgegangen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die direkt vergleichende Evidenz aus der Studie FIBRONEER®-IPF 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 antifibrotischer Hintergrundtherapie in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, (gesundheitsbezogene) Lebensqualität und Gesundheitszustand sowie Nebenwirkungen beschrieben.

Bei der chronischen IPF 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 zugelassenen antifibrotischen Wirkstoffs Nintedanib hat die Prognose betroffener Patientinnen und Patienten zwar verbessert; dennoch bleibt die Sterblichkeit weiterhin hoch [19-23]. Entsprechend besteht nach wie vor ein sehr hoher therapeutischer Bedarf für neue Wirkansätze, die das Fortschreiten der IPF verhindern oder verlangsamen können und so die Sterblichkeit senken.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie FIBRONEER®-IPF zugrunde gelegt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Nerandomilast bei Patientinnen und Patienten mit IPF belegt. Patientinnen und Patienten mit PPF[34] waren in dieser Studie nicht eingeschlossen und wurden in einer separaten Studie (FIBRONEER®-ILD) untersucht. In der Studie FIBRONEER®-IPF erhielten 78% der Patientinnen und Patienten zusätzlich zur Gabe von Nerandomilast eine antifibrotische Hintergrundtherapie. Die Studie erlaubt für diese Patientinnen und Patienten einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA benannten zVT.

An der Studie FIBRONEER®-IPF konnten auch Patientinnen und Patienten teilnehmen, die aktuell nicht antifibrotisch behandelt wurden und keine entsprechende 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 am Ende des Abschnitts berichtet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Gesamtmortalität

Bei dem in der Studie FIBRONEER®-IPF unmittelbar erhobenen Endpunkt "Gesamtmortalität" - operationalisiert als die *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* - ist bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie unter Nerandomilast das Sterberisiko um etwa 19% reduziert (HR [95%-KI]: 0,81 [0,47; 1,40]) (siehe Tabelle 4-131).

Tabelle 4-131: Bewertung des Zusatznutzens - Mortalität (Direkter Vergleich)

Direkter Vergleich (AF-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 (AF-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo HR: 0,81 [0,47; 1,40]; p=0,4481	**Nicht-quantifizierbar** Wahrscheinlichkeit: Hinweis

a: Direkter Vergleich 18 mg Nerandomilast vs. Placebo bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-IPF.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

[34] Aus zulassungshistorischen Gründen wird die IPF, die als Modellerkrankung einer progredient fibrosierenden ILD gilt, nicht als Teil der Indikation PPF betrachtet.

Zwar ist die Reduktion des Sterberisikos nicht statistisch signifikant, wird aber als Hinweis angesehen, da der Effekt von 18 mg Nerandomilast in der Population ohne antifibrotische Hintergrundtherapie und über die Anwendungsgebiete IPF und PPF konsistent, sogar statistisch signifikant, beobachtet wird.

Im direkten Vergleich zu Placebo zeigte sich bei Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie unter Nerandomilast ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil (siehe Abbildung 43). Das Sterberisiko war unter der Behandlung mit Nerandomilast gegenüber Placebo um etwa 75% reduziert (HR [95%-KI]: 0,25 [0,07; 0,93]). Auch im indirekten Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo ergab sich unter Nerandomilast eine Reduktion des Sterberisikos um etwa 62% (HR [95%-KI]: 0,38 [0,09; 1,59]) (siehe Tabelle 4-135).

Wenngleich die vorliegende Nutzenbewertung Patientinnen und Patienten mit IPF behandelt, liefert die aufgrund zulassungshistorischer Abgrenzung separat betrachtete PPF 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. Darüber hinaus zeigen Patientinnen und Patienten mit als auch ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie unter Nerandomilast eindrucksvoll einen Behandlungsvorteil gegenüber Placebo. 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 weisen die gleichgerichteten Effekte zugunsten von Nerandomilast auf einen relevanten Behandlungsvorteil hin. Abbildung 43 untermauert, dass die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz in der Effektrichtung einheitlich einen Mortalitätsvorteil von Nerandomilast demonstriert.

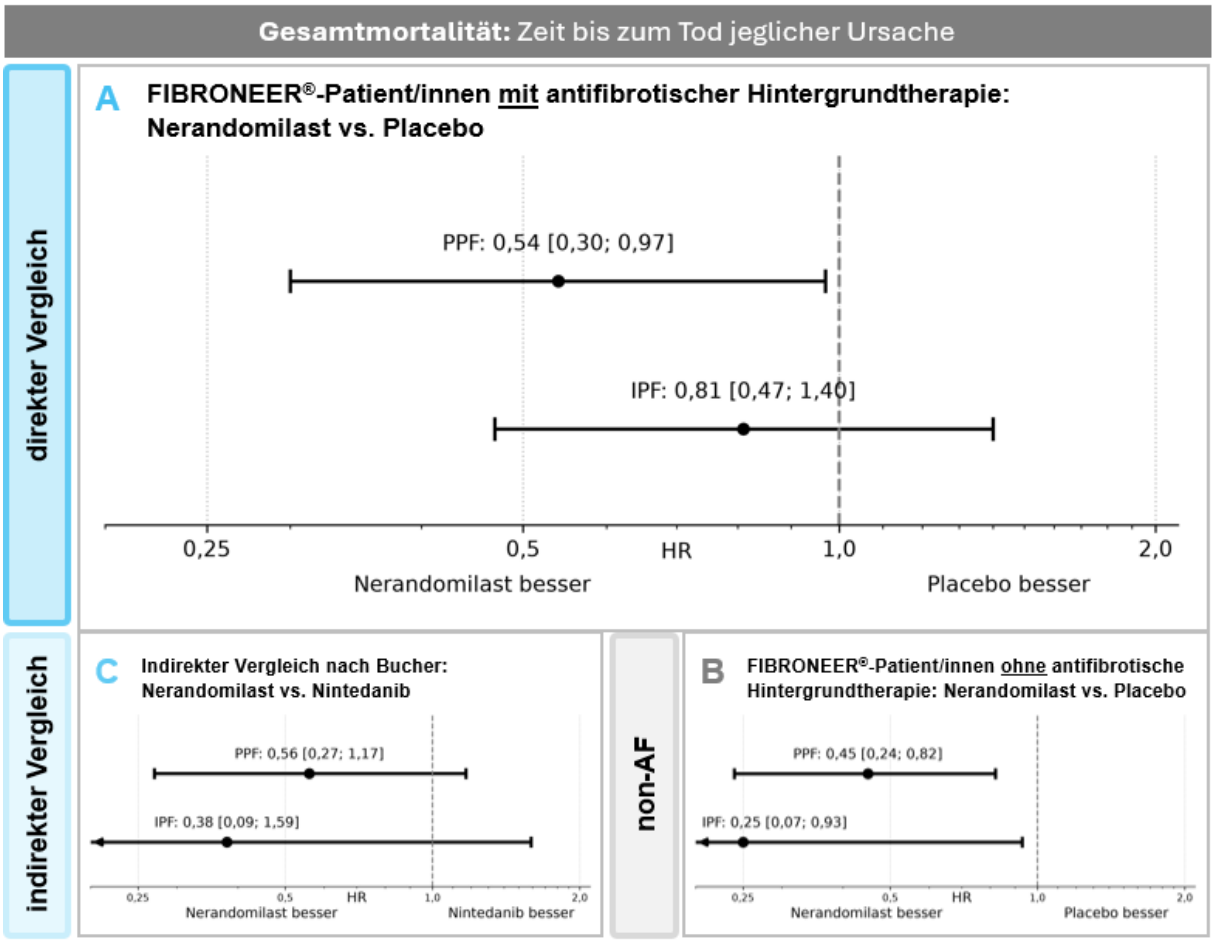


Abbildung 43: Gesamtüberleben unter Nerandomilast in PPF und IPF

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 antifibrotischer 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 weisen auf einen durch Nerandomilast erreichbaren Vorteil in der Behandlung der IPF bezüglich der Gesamtmortalität hin.

In der Endpunktkategorie **Mortalität** ergibt sich gemäß AM-NutzenV für Nerandomilast ein **Hinweis** für einen **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** aufgrund einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT.

Morbidität

Die IPF ist eine Erkrankung, 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. Ein wichtiger Parameter zur Verlaufskontrolle ist die Lungenfunktion. Sie wird üblicherweise mittels der 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 IPF 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 der Patientinnen und Patienten.

In der Studie FIBRONEER®-IPF wurden alle Verdachtsfälle einer akuten Exazerbation über einen gesonderten Fragebogen im Prüfbericht erfasst. Die von den Prüfärztinnen und Prüfärzten als Exazerbation eingestuften Ereignisse wurden in der Studie als „bestätigte akute Exazerbation" (Bestätigung durch ein CT) oder als „vermutete akute Exazerbation" (akute Exazerbation aufgrund der Symptomatik und klinischen Merkmale, jedoch ohne Bestätigung in der Bildgebung) dokumentiert.

Akute Exazerbationen traten bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF unter Nerandomilast seltener auf als unter der zVT. In den Analysen zum Endpunkt „akute Exazerbationen" operationalisiert als *Zeit bis zur ersten CT-bestätigten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache* sowie *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder bis zum Tod jeglicher Ursache* konnte bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie in der Studie FIBRONEER®-IPF kein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Nerandomilast nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4-132). Das relative Risiko für eine „CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod" bzw. „akute Exazerbation oder Tod" war für Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie unter der Behandlung von Nerandomilast geringer als bei Placebo (HR [95%-KI]: 0,92 [0,60; 1,42] bzw. 0,94 [0,62; 1,42]).

Bei der FVC zeigt sich für den primären Endpunkt bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie ein statistisch signifikanter Vorteil von Nerandomilast hinsichtlich der Erhaltung der Lungenfunktion. Die *Veränderung der FVC* zu Woche 64 war um 65,9 ml reduziert (65,9 ml [15,3; 116,5]).

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. Bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie zeigt sich in der

Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Score zu Woche 64 ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-132). Basierend auf dem Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) ist der Unterschied formal nicht als sicher klinisch relevant einzuordnen (siehe Tabelle 4-132). Aus den vorliegenden Ergebnissen zum L-PF ergibt sich kein Hinweis auf einen relevanten Gruppenunterschied.

Tabelle 4-132: Bewertung des Zusatznutzens - Morbidität (Direkter Vergleich)

Direkter Vergleich (AF-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo	
Endpunkt Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Forcierte Vitalkapazität (FVC)	**Nicht-quantifizierbar** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
FVC-Veränderung [ml]	
FVC-Verlust Woche 64: 65,9 ml [15,3; 116,5]; **p=0,0108**	
Akute Exazerbationen	
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	
HR: 0,92 [0,60; 1,42]; p=0,7172	
Akute Exazerbationen oder Tod	
HR: 0,94 [0,62; 1,42]; p=0,7540	
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung	
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod	
HR: 1,14 [0,81; 1,60]; p=0,4568	
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod	
HR: 1,15 [0,83; 1,59]; p=0,4095	
Gesamthospitalisierung	
Gesamthospitalisierung oder Tod	
HR: 1,03 [0,78; 1,38]; p=0,8133	
Sauerstoffbedarf	
Beginn einer Sauerstofftherapie	
HR: 1,00 [0,67; 1,49]; p=0,9911	
Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation	
HR: 0,87 [0,66; 1,14]; p=0,2988	
L-PF	
Veränderung des L-PF	
Veränderung des L-PF-Gesamtscores Woche 64: -2,0 [-4,6; 0,6]; p=0,1262 *Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores* Woche 64: -1,3 [-3,8; 1,2]; p=0,2974	

Direkter Vergleich (AF-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo	
Endpunkt Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores Woche 64: -1,2 [-4,0; 1,5]; p=0,3876 *Veränderung des L-PF-Husten-Scores* Woche 64: -1,3 [-4,6; 2,0]; p=0,4451 *Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores* Woche 64: -1,0 [-3,9; 2,0]; p=0,5141	
Verschlechterung des L-PF	
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores um ≥15 Punkte HR: 1,09 [0,85; 1,42]; p=0,4929 *Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um ≥15 Punkte* HR: 1,17 [0,92; 1,49]; p=0,1938 *Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um ≥15 Punkte* HR: 0,86 [0,66; 1,13]; p=0,2863 *Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um ≥15 Punkte* HR: 1,11 [0,89; 1,37]; p=0,3561 *Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Fatigue-Scores um ≥15 Punkte* HR: 1,14 [0,93; 1,41]; p=0,2093	
PGI-S	
Veränderung des PGI-S	
Veränderung des PGI-S Dyspnoe-Scores Woche 64: -0,2 [-0,4; -0,0]; p=**0,0451**; Hedges‘ g: -0,19 [-0,37; -0,0] *Veränderung des PGI-S Husten-Scores* Woche 64: -0,1 [-0,3; 0,0]; p=0,1228	
Verschlechterung des PGI-S	
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Score um ≥1 Punkt HR: 0,93 [0,76; 1,15]; p=0,4976 *Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Husten-Score um ≥1 Punkt* HR: 1,05 [0,86; 1,29]; p=0,6373	
a: Direkter Vergleich 18 mg Nerandomilast vs. Placebo bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-IPF. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Insgesamt weisen die vorliegenden Ergebnisse auf einen nicht-quantifizierbaren Vorteil von Nerandomilast hin.

In der Endpunktkategorie **Morbidität** ergibt sich gemäß AM-NutzenV für Nerandomilast ein **Hinweis** für einen **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

Lebensqualität und Gesundheitszustand

Die chronische IPF 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 IPF besteht ein wichtiges Therapieziel in der Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Krankheitsverlauf. Die in der FIBRONEER®-IPF erhobenen Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich in die Kategorien des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D VAS-Score) und der erkrankungsbezogenen Lebensqualität (L-PF) einordnen.

Patientenberichtete Symptome und Beeinträchtigungen wurden mittels EQ-5D-VAS und L-PF erfasst; aus den vorliegenden Ergebnissen ergibt sich kein Hinweis auf einen relevanten Gruppenunterschied (siehe Tabelle 4-133).

Tabelle 4-133: Bewertung des Zusatznutzens - Lebensqualität und Gesundheitszustand (Direkter Vergleich)

Direkter Vergleich (AF-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo	
Endpunkt Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS-Score)	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung zu Woche 64: MWD: -0,1 [-2,7; 2,5]; p=0,9548	
Erkrankungsbezogenen Lebensqualität (L-PF-Impact-Score)	
Veränderung des L-PF-Impact-Scores	
Veränderung zu Woche 64: MWD:-2,5 [-5,5; 0,5]; p=0,0987	
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores um ≥15 Punkte	
HR: 0,97 [0,76; 1,23]; p=0,7833	

a: Direkter Vergleich 18 mg Nerandomilast vs. Placebo bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-IPF.

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 als auch 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 antifibrotischer Hintergrundtherapie weder einen Vor- noch ein Nachteil von Nerandomilast gegenüber der zVT (siehe Tabelle 4-134).

In den Analysen der UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie für UE nach SOC und PT in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, dem PT „Diarrhö“, der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“, der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und der PT „Infektionen der Atemwege“ jeweils statistisch signifikante Nachteile für Nerandomilast.

In den Analysen der SUE nach SOC und PT traten keine statistisch signifikanten Effekte auf. Bei den Analysen der schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Nerandomilast in der SOC „Untersuchungen“ und der PT „Diarrhö“ (siehe Tabelle 4-134).

Beim unerwünschten Ereignis „Diarrhö“ handelt es sich um eine aus der Therapie mit Nintedanib bekannte und in der Fachinformation von Nerandomilast gelistete Nebenwirkung. Weitergehend werden im 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.

Die weiteren beobachteten Signifikanzen für UE nach SOC und PT werden in der von der EMA veröffentlichten Fachinformation nicht als Nebenwirkung geführt. Über die gesamte Evidenz hinweg zeigt sich für diese Ereignisse kein einheitliches Bild. So ist weder in der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie noch über die Indikationen hinweg eine erhöhte Rate in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Untergewebes“, sowie der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zu beobachten. Für die schweren UE der SOC „Untersuchungen“ zeigt sich in der Studie FIBRONEER®-ILD ein gegenläufiger Effekt zum Vorteil von Nerandomilast, sodass kein konsistenter Nachteil unter Nerandomilast erkennbar ist. Das vermehrte Auftreten von Ereignissen des PT „Atemwegsinfektionen“ bestätigte sich bei der umfassenderen Betrachtung des MedDRA HGLT Konzepts aller Atemwegsinfektionen nicht. Da sich hierbei kein Gruppenunterschied zeigte, ergibt sich insgesamt kein Hinweis auf ein erhöhtes Infektionsrisiko unter Nerandomilast.

In den Analysen zum HADS zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie der Studie FIBRONEER®-IPF keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Analysen zum C-SSRS zeigten keine klinisch bedeutsamen Veränderungen im Zeitverlauf und keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-134: Bewertung des Zusatznutzens - Nebenwirkungen (Direkter Vergleich)

Direkter Vergleich (AF-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo	
Endpunkt Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Gesamtraten UE	
UE jeglichen Schweregrades	Kein signifikanter Gruppenunterschied
RR: 1,00 [0,98; 1,02]; p=0,9954 RR[b]: 1,00 [0,98; 1,02]; p=0,9951	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	
RR: 1,11 [0,90; 1,37]; p=0,3396 RR[b]: 1,07 [0,86; 1,33]; p=0,5320	
Schwerwiegende UE (SUE)	
RR: 1,00 [0,84; 1,20]; p=0,9717 RR[b]: 0,96 [0,80; 1,16]; p=0,7064	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
RR: 1,34 [0,93; 1,93]; p=0,1185 RR[b]: 1,41 [0,95; 2,08]; p=0,0824	
UE nach SOC und PT	
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT	Nachteil
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (UE) RR: 1,40 [1,21; 1,63]; p<0,0001 *Diarrhö (PT) (UE)* RR: 2,16 [1,69; 2,76]; p<0,0001 *Diarrhö (PT) (Schwerwiegende UE)* RR: 5,02 [1,11; 22,71]; p=0,0194 *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) (UE)* RR: 1,49 [1,01; 2,19]; p=0,0401 *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) (UE)* RR: 3,30 [1,44; 7,57]; p=0,0027 *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (UE)* *Atemwegsinfektionen (PT) UE)* RR: 2,23 [1,03; 4,82]; p=0,0356 *Untersuchungen (SOC) (SUE)* RR: 3,68 [1,04; 13,06]; p=0,0301	
Weitere Sicherheitsendpunkte	
HADS Anxiety-Score	Zusatznutzen nicht belegt
Adjustierte mittlere Differenz Woche 64: 0,2 [-0,7; 0,2]; p=0,3525	
HADS Depressions-Score	
Adjustierte mittlere Differenz Woche 64: 0,0 [-0,5; 0,5]; p=0,9298	

Direkter Vergleich (AF-Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo	
Endpunkt Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (C-SSRS)	
Deskriptiv: Es wurden keine klinisch bedeutsamen Veränderungen im Zeitverlauf und keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.	
a: Direkter Vergleich 18 mg Nerandomilast vs. Placebo bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-IPF. b: Unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Insgesamt zeigt sich für Nerandomilast im Vergleich zu Placebo ein moderates Verträglichkeitsprofil. Die unter bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie beobachteten nachteiligen Ereignisse sind vor dem Hintergrund des bekannten Nebenwirkungsmusters erwartbar, insbesondere auf das unerwünschte Ereignis des PT „Diarrhö“ zurückzuführen und grundsätzlich klinisch handhabbar. Das Auftreten von Diarrhöen ist in der Behandlung der IPF aus der Therapie mit Nintedanib bekannt, und tritt auch unter Nerandomilast auf, jedoch in einem wesentlich geringeren Ausmaß. Sie stehen einer insgesamt guten Verträglichkeit von Nerandomilast nicht entgegen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich gemäß AM-NutzenV für Nerandomilast **kein Zusatznutzen**.

In der Gesamtschau des direkten Vergleichs von Nerandomilast gegenüber der zVT zeigen sich für Patientinnen und Patienten mit antifibrotischer Hintergrundtherapie Vorteile hinsichtlich der Gesamtmortalität. Aufgrund der begrenzten Ereigniszahlen ist eine statistische Signifikanz nicht ableitbar. Zusammen mit einem insgesamt handhabbarem Nebenwirkungsprofil deutet die Gesamtheit der Ergebnisse auf einen nicht-quantifizierbaren Vorteil von Nerandomilast hin.

Ergänzende Evidenz

Die Studie FIBRONEER®-IPF umfasste auch Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie, sofern sie keine (erneute) Behandlung mit Antifibrotika 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®-IPF (Nerandomilast 18 mg), INPULSIS®-1/2, 1199.187 und TOMORROW (jeweils Nintedanib 150 mg) zugrunde gelegt, welche Patientinnen und Patienten mit IPF eingeschlossen hatten. Der adjustierte indirekte Vergleich erfolgte über den Brückenkomparator Placebo (+BSC).

Der ergänzend durchgeführte indirekte Vergleich von Nerandomilast gegenüber der zVT Nintedanib stützt die Ergebnisse des direkten Vergleichs und zeigt insbesondere für die Mortalität eine konsistente Effektrichtung zugunsten von Nerandomilast (siehe Tabelle 4-135). Darüber hinaus zeigt Nerandomilast im indirekten Vergleich gegenüber Nintedanib Vorteile im Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, insbesondere bei den Gesamtraten von UE jeglichen Schweregrades, Therapieabbrüchen und schwerwiegender UE sowie gastrointestinalen Ereignissen.

Tabelle 4-135: 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: 0,38 [0,09; 1,59]; p=0,1855
Morbidität	
Akute Exazerbationen	
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	HR: 1,06 [0,17; 6,54]; p=0,9485
Lebensqualität und Gesundheitszustand	
EQ-5D VAS	
Veränderung des EQ-5D VAS-Score (Woche 52)	MWD: -1,8 [-6,9; 3,3]; p=0,5006
Nebenwirkungen	
Gesamtraten UE	
UE jeglichen Schweregrades	RR: 0,88 [0,82; 0,94]; p=**0,0001** RR[b]: 0,88 [0,83; 0,95]; p=**0,0003**
Schwerwiegende UE (SUE)	RR: 0,72 [0,47; 1,10]; p=0,1318 RR[b]: 0,71 [0,47; 1,07]; p=0,0991
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 0,51 [0,19; 1,38]; p=0,1816 RR[b]: 0,44 [0,17; 1,16]; p=0,0969
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (UE)	RR: 0,75 [0,47; 1,20]; p=0,2345
Diarrhö (PT) (UE)	RR: 1,15 [0,46; 2,84]; p=0,7678
Oberbauchschmerzen (PT) (UE)	RR: 0,53 [0,07; 4,01]; p=0,5401
Erbrechen (PT) (UE)	RR: 0,54 [0,09; 3,22]; p=0,5004
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (UE)	RR: 6,40 [1,68; 24,33]; p=**0,0064**

a: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-IPF (Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie) und Metaanalyse von INPULSIS®-1 & -2, 1199.187 und TOMORROW.
b: Unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Insgesamt liefert der indirekte Vergleich ergänzende Evidenz, indem er ein gleichgerichtet zugunsten von Nerandomilast ausfallendes Effektbild bei der Mortalität sowie ein in der Gesamtschau ausgeglichenes Nebenwirkungsprofil gegenüber der zVT Nintedanib zeigt.

Gesamtfazit

Am 15. Juli 2026 wurde für Nerandomilast (Jascayd®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit IPF und zur Behandlung erwachsener Patienten mit PPF erteilt. Bei der IPF handelt es sich – wie bei der PPF – um eine progredient fibrosierende ILD. Die IPF gilt als Modellerkrankung der progredienten pulmonalen Fibrose, wird jedoch aus zulassungshistorischen Gründen 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. Medizinisch weisen beide Indikationen viele Gemeinsamkeiten auf, weshalb eine zusammenfassende Betrachtung der progredient fibrosierenden ILD (IPF und PPF) die Bewertung sinnvoll ergänzt.

Mit Nerandomilast steht für Patientinnen und Patienten mit IPF eine Therapieoption zur Behandlung der IPF zur Verfügung, die positive Effekte auf die Mortalität zeigt und durch ihren neuen Wirkansatz und ihr Verträglichkeitsprofil Nerandomilast zur Erweiterung der Therapieoptionen und Verbesserung der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit IPF beiträgt.

So zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit einer antifibrotischen Hintergrundtherapie deutliche Vorteile bei der *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* von Nerandomilast gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT von nicht quantifizierbarem Ausmaß (HR [95%-KI]: 0,81 [0,47; 1,40]). Dies wird unterstützt durch die Resultate der Patientengruppe ohne antifibrotische Hintergrundtherapie. Im direkten Vergleich gegenüber Placebo zeigen sich Mortalitätsvorteile erheblichen Ausmaßes (HR [95%-KI]: 0,25 [0,07; 0,93]) (siehe Tabelle 4-105). 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 antifibrotische Hintergrundtherapie ermittelten Nerandomilast-Schätzers, bestätigt den Trend hin zu einer geringeren Mortalität. So ist das Risiko zu versterben unter Behandlung mit Nerandomilast gegenüber Nintedanib um etwa 62% reduziert, wenngleich ohne statistische Signifikanz (HR [95%-KI]: 0,38 [0,09; 1,59]).

Insgesamt deuten die gleichgerichteten Effekte der direkten und indirekten Evidenz gegenüber der zVT sowie im Vergleich gegenüber Placebo, auf den durch Nerandomilast erreichbaren Vorteil in der Behandlung der IPF bezüglich der Gesamtmortalität hin.

Das Nebenwirkungsprofil bei Patientinnen und Patienten mit antifibrotischer Hintergrundtherapie gleicht im Wesentlichen demjenigen, welches auch unter Behandlung mit Antifibrotika auftritt. Die beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen entsprechen dabei hinsichtlich der Art und Häufigkeit überwiegend dem bekannten antifibrotischen Nebenwirkungsprofil und stellen den therapierelevanten Nutzen von Nerandomilast nicht infrage. Im indirekten Vergleich gegenüber der zVT Nintedanib zeigt Nerandomilast insgesamt ein günstigeres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Dies wird insbesondere durch statistisch signifikante Vorteile bei den

Gesamtraten von UE jeglichen Schweregrades und Vorteilen bei den Gesamtraten von SUE, Therapieabbrüchen sowie bei gastrointestinalen Ereignissen gestützt, wenngleich ohne statistische Signifikanz.

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 IPF gemäß AM-NutzenV insgesamt ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren 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 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit IPF	Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren 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 IPF eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mit den als geeignet erachteten Komparatoren Nintedanib oder Pirfenidon) als zVT festgelegt [1]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt für Nerandomilast mit der Studie FIBRONEER®-IPF 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 oder Pirfenidon 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®-IPF liegt für 78% der Patientinnen und Patienten entsprechend direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT vor. Die übrigen Patientinnen und Patienten der Studie FIBRONEER®-IPF (22%) erhielten zu Behandlungsbeginn keine antifibrotischer Hintergrundtherapie. Auf der Seite von Nintedanib liegen mit den Studien INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, 1199.187 und TOMORROW vier für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignete RCT vor, anhand denen Nerandomilast mit Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo (+ BSC) verglichen werden kann.

Die für den adjustierten indirekten Vergleich identifizierten Studien wurden hinsichtlich der Ähnlichkeit bezogen auf das Studiendesign und die Patientencharakteristika bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.3). 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.

Der adjustierte indirekte 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). Für den Endpunkt „akute Exazerbationen“ sind jedoch methodische bzw. verzerrende Aspekte zu berücksichtigen, die die Interpretierbarkeit eines indirekten Vergleichs für diesen Endpunkt deutlich einschränken (Abschnitt 4.3.2.1.2.1.3).

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[35], Molenberghs 2010[36]).

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.

[35] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[36] 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[37]) 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[38]) 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 [25, 26]. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet der anderen chronischen progredienten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen bei Erwachsenen wurde eine Validierung von FVC als Surrogat für die Mortalität vorgelegt [32].

[37] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[38] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-285. 2023.

2. 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.
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 (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450.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 (idiopathische Lungenfibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 790). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3051/2019-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib-D-450.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. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE, Jr., et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(7):636-43.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Behr J. The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(51-52):875-81.

17. Ryerson CJ, Kolb M. The increasing mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: fact or fallacy? Eur Respir J. 2018;51(1).
18. 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.
19. 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.
20. 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).
21. 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.
22. 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).
23. 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.
24. 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.
25. Wells AU, Behr J, Silver R. Outcome measures in the lung. Rheumatology (Oxford). 2008;47 Suppl 5(47):v48-50.
26. Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2019;28(153).
27. 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).
28. 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.
29. 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).
30. 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.
31. 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.
32. 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]

33. 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]
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. Front Med (Lausanne). 2017;4:176.
41. 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).
42. 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.
43. 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.
44. Chiew SY, Mohammed M, Ong SC. Economic burden and cost drivers of interstitial lung disease: a systematic review. Eur J Health Econ. 2025.
45. 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.
46. Suzuki T, Hozumi H, Miyashita K, Kono M, Suzuki Y, Karayama M, et al. Prognostic classification in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre retrospective cohort study. Sci Rep. 2021;11(1):9120.
47. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(4):431-40.

48. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. Eur Respir J. 2011;37(2):356-63.
49. Yamazoe M, Tomioka H. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a 10-year single-centre retrospective study. BMJ Open Respir Res. 2018;5(1):e000342.
50. Kim MJ, Yang J, Song JW. Acute exacerbation of progressive pulmonary fibrosis: incidence and outcomes. Respir Res. 2024;25(1):415.
51. 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]
52. 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]
53. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Studienbericht 1199.30 (TOMORROW). 2011.
54. 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]
55. 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]
56. 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]
57. 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.
58. 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.

59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Patient-Reported Outcome Validation Report. 2019.
63. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Psychometric Analysis Report - Psychometric validation of the Living with Pulmonary Fibrosis Questionnaire (L-PF). 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). Version 1.0. 2024.
64. 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]
65. 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]
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, Wilson SR, Gould MK. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Thorax. 2005;60(7):588-94.

71. Glaspole IN, Chapman SA, Cooper WA, Ellis SJ, Goh NS, Hopkins PM, et al. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: Data from the Australian IPF Registry. Respirology. 2017;22(5):950-6.
72. Kreuter M, Walscher J, Behr J. Antifibrotic drugs as treatment of nonidiopathic pulmonary fibrosis interstitial pneumonias: the time is now (?). Curr Opin Pulm Med. 2017;23(5):418-25.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
77. 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]
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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]
82. Springer Nature Link. Reports of suicidal behaviour or depression. Reactions Weekly. 2017;1650(1):8-.
83. Yohannes AM. Depression and anxiety in patients with interstitial lung disease. Expert Rev Respir Med. 2020;14(9):859-62.
84. 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]
85. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-70.

86. 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.
87. 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.
88. 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]
89. 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.
90. 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]
91. Andrés AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computational Statistics & Data Analysis. 1994;17(5):555-74.
92. 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.
93. ClinicalTrials.gov. NCT05321069 - Titel: 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). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05321069. [Zugriff am: 10.06.2026]
94. EU-CTR. 2022-001091-34 - Titel: 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). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001091-34. [Zugriff am: 10.06.2026]
95. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Studienbericht 1305-0014 (FIBRONEER®-IPF). 2025.
96. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Kreuter M, Maher TM, Martinez FJ, et al. Nerandomilast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2025;392(22):2193-202.
97. Oldham JM, Azuma A, Kreuter M, Maher TM, Martinez FJ, Richeldi L, et al. Nerandomilast in idiopathic pulmonary fibrosis: data from the whole follow-up period of the FIBRONEER-IPF trial. Am J Respir Crit Care Med. 2026;212(5):972-80.
98. ClinicalTrials.gov. NCT01335464 - Titel: 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). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01335464. [Zugriff am: 10.06.2026]
99. EU-CTR. 2010-024251-87 - Titel: 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). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-024251-87. [Zugriff am: 10.06.2026]
100. ClinicalTrials.gov. NCT01335477 - Titel: 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). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01335477. [Zugriff am: 10.06.2026]
101. EU-CTR. 2010-024252-29 - Titel: 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). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-024252-29. [Zugriff am: 10.06.2026]
102. ClinicalTrials.gov. NCT01979952 - Titel: 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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01979952. [Zugriff am: 10.06.2026]
103. ClinicalTrials.gov. NCT00514683 - Titel: 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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00514683. [Zugriff am: 10.06.2026]
104. EU-CTR. 2006-002875-42 - Titel: 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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-002875-42. [Zugriff am: 10.06.2026]
105. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Idiopathische Lungenfibrose). Modul 4A. . 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3050/2019-04-09_Modul4A_Nintedanib.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) – Addendum zum Auftrag A19-36. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3165/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_Addendum.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
107. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Studienbericht 1199.32 (INPULSIS 1). 2014.

108. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2071-82.
109. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Studienbericht 1199.34 (INPULSIS 2). 2014.
110. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Studienbericht 1199.187. 2017.
111. Lancaster L, Goldin J, Trampisch M, Kim GH, Ilowite J, Homik L, et al. Effects of Nintedanib on Quantitative Lung Fibrosis Score in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Open Respir Med J. 2020;14(14:22-31):22-31.
112. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2011;365(12):1079-87.
113. 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.
114. Collard HR, Loyd JE, King TE, Jr., Lancaster LH. Current diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: a survey of academic physicians. Respir Med. 2007;101(9):2011-6.
115. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschoepe I, Luisetti M, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2017;49(5).

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[39]] – 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

[39] 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
1	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	413
2	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	961
3	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	18
4	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	11.06.2026
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.	Hoffmann-Vold AM, Assassi S, Cottin V, Kreuter M, Valenzuela C, Wijsenbeek MS, Gu H, Kanakapura M, Ritter I, Stowasser S, Weimann G, Maher TM, (et al.), 2026, Efficacy and safety of nerandomilast in patients with autoimmune disease-related progressive pulmonary fibrosis in the FIBRONEER-ILD trial, Annals of the Rheumatic Diseases,	A1 andere Population
2.	Maher TM, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Kreuter M, Oldham JM, Richeldi L, Valenzuela C, Wijsenbeek MS, Clerisme-Beaty E, Coeck C, Gu H, Ritter I, Schlosser A, Stowasser S, Voss F, Weimann G, Zoz DF, Martinez FJ, (et al.), 2025, Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis, New England Journal of Medicine, 392(22):2203-2214	A1 andere Population
3.	Wijsenbeek MS, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Martinez FJ, Oldham JM, Richeldi L, Valenzuela C, Gu H, Ritter I, Stowasser S, Kreuter M, (et al.), 2026, Nerandomilast in progressive pulmonary fibrosis: data from the whole follow-up period of the FIBRONEER-ILD trial, European Respiratory Journal,	A1 andere Population

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
Zu bewertendes Arzneimittel		
1.	siehe Anhang 4-C1	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
1.	Azuma A, Taniguchi H, Inoue Y, Kondoh Y, Ogura T, Homma S, Fujimoto T, Sakamoto W, Sugiyama Y, Nukiwa T, (et al.), 2017, Nintedanib in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A subgroup analysis of the INPULSIS R randomized trials, Respirology, 22(4):750-757	A7 anderer Publikationstyp
2.	Brown KK, Flaherty KR, Cottin V, Raghu G, Inoue Y, Azuma A, Huggins JT, Richeldi L, Stowasser S, Stansen W, Schlenker-Herceg R, Maher TM, Wells AU, (et al.), 2019, Lung function outcomes in the INPULSIS<ovid:sup> R</ovid:sup> trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis, Respiratory Medicine, 146:42-48	A7 anderer Publikationstyp
3.	Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschoepe I, Luisetti M, Roman J, Tino G, Schlenker-Herceg R, Hallmann C, du Bois RM, (et al.), 2017, Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis, European Respiratory Journal, 49(5)	A7 anderer Publikationstyp
4.	Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, Pelling K, Quaresma M, Lasky JA, (et al.), 2015, Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis, Respiratory Research, 16:116	A7 anderer Publikationstyp
5.	Costabel U, Behr J, Crestani B, Stansen W, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Raghu G, (et al.), 2018, Anti-acid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS R trials, Respiratory Research, 19(1):167	A7 anderer Publikationstyp
6.	Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschoepe I, Stowasser S, Azuma A, (et al.), 2016, Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS, American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 193(2):178-85	A7 anderer Publikationstyp
7.	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
8.	Flaherty KR, Kolb M, Vancheri C, Tang W, Conoscenti CS, Richeldi L, (et al.), 2018, Stability or improvement in forced vital capacity with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, European Respiratory Journal, 52(2)	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
9.	Richeldi L, Crestani B, Azuma A, Kolb M, Selman M, Stansen W, Quaresma M, Stowasser S, Cottin V, (et al.), 2019, Outcomes following decline in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from the INPULSIS and INPULSIS-ON trials of nintedanib, Respiratory Medicine, 156:20-25	A7 anderer Publikationstyp
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	12 (Nr. 37 – 42)	0
EU-CTR	3	2 (Nr. 43 – 44)	1
Summe	52	50	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	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
2.	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
3.	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
4.	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
5.	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
6.	NCT07366034	A Study to Evaluate the Dose-exposure, Safety, and Exploratory Efficacy of Nerandomilast in Children and	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	
7.	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
8.	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
9.	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
10.	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
11.	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
12.	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
13.	NCT03302078	Relative Bioavailability of BI 1015550 Following Oral Administration Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03302078	
14.	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
15.	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
16.	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
17.	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
18.	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
19.	NCT05321082	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). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05321082	A1 andere Population
20.	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].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05428436	
21.	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
22.	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
23.	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
24.	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
25.	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
26.	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
27.	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-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	
28.	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
29.	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
30.	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
31.	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
32.	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
33.	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
34.	NCT06415045	The Effect of Food on the Pharmacokinetics of BI 1015550 (Formulation C2) Following Single Oral Dose	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	
35.	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
36.	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
Clinical Trials Information System (CTIS)			
37.	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
38.	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
39.	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
40.	2024-512803-37-00	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). CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512803-37-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
41.	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
42.	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
43.	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
44.	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
45.	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
46.	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
47.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
48.	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
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
49.	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
50.	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: 11.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001134-11	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	217 (Nr. 1 – 217)	4
CTIS	11	11 (Nr. 218 – 228)	0
EU-CTR	83	80 (Nr. 229 – 308)	3
Summe	315	308	7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	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
2.	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
3.	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
4.	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
5.	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
6.	NCT01251484	Phase II Study of BIBF 1120 in Recurrent Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01251484	A5 anderer Studientyp
7.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	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
9.	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
10.	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
11.	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
12.	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00730821	A1 andere Population
13.	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
14.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	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
16.	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
17.	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
18.	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
19.	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 Hepatocellular Carcinoma Patients in Asia.. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00987935	A1 andere Population
20.	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
21.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
22.	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
23.	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
24.	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
25.	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
26.	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
27.	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
28.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
29.	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
30.	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
31.	NCT01488344	A Single-arm, Open Label, Multi-center Phase I/II Trial to Assess the Safety and Efficacy of BIBF 1120 Added to 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	A1 andere Population
32.	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
33.	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
34.	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
35.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
36.	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
37.	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
38.	NCT04161014	The Nintedanib in Progressive Pneumoconiosis Study (NiPPS): a Collaborative NSW Treatment Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04161014	A5 anderer Studientyp
39.	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
40.	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
41.	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
42.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
43.	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
44.	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
45.	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
46.	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
47.	NCT04614441	Non-Interventional Collecting Evidences For ILD in Taiwan: Optimized Novel Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04614441	A5 anderer Studientyp
48.	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
49.	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
50.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
51.	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
52.	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
53.	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
54.	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: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04939467	A1 andere Population
55.	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
56.	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
57.	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
58.	NCT05065190	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05065190	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
59.	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
60.	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
61.	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
62.	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
63.	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
64.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
65.	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
66.	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
67.	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
68.	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
69.	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. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01666600	A1 andere Population
70.	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
71.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
72.	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
73.	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
74.	NCT05497284	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. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05497284	A2 andere Intervention
75.	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
76.	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
77.	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
78.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
79.	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
80.	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
81.	NCT05755308	Faecal Microbiota Transplantation to Ameliorate Nintedanib-induced Diarrhea in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05755308	A2 andere Intervention
82.	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
83.	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
84.	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
85.	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
86.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
87.	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
88.	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
89.	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06200714	A5 anderer Studientyp
90.	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
91.	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
92.	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
93.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
94.	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
95.	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
96.	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
97.	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
98.	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
99.	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
100.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
101.	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
102.	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
103.	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
104.	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. 2025. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07015398	A1 andere Population
105.	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
106.	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
107.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
108.	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
109.	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
110.	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
111.	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
112.	NCT07344558	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1b Clinical Study of the Safety, Tolerability, and 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	A2 andere Intervention
113.	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
114.	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
115.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
116.	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
117.	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
118.	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
119.	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
120.	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. 2026. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07613216	A5 anderer Studientyp
121.	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
122.	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
123.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
124.	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
125.	NCT01890265	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of FG-3019 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01890265	A2 andere Intervention
126.	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
127.	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
128.	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
129.	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
130.	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02149108	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
131.	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
132.	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
133.	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
134.	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
135.	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
136.	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
137.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
138.	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 Administration in Patients With Clinical Benefit. ClinicalTrials.gov. 2003. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02182141	A1 andere Population
139.	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
140.	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
141.	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
142.	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
143.	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
144.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
145.	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 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	A1 andere Population
146.	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
147.	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
148.	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
149.	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
150.	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
151.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
152.	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02299141	A1 andere Population
153.	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
154.	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
155.	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
156.	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
157.	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
158.	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
159.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
160.	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02496585	A1 andere Population
161.	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
162.	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
163.	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
164.	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
165.	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
166.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
167.	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
168.	NCT02598193	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. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02598193	A5 anderer Studientyp
169.	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
170.	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
171.	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
172.	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
173.	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
174.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
175.	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
176.	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. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02730416	A1 andere Population
177.	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
178.	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
179.	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
180.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
181.	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
182.	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
183.	NCT02856425	Phase Ib Trial Of Pembrolizumab And Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02856425	A1 andere Population
184.	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
185.	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
186.	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
187.	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
188.	NCT02999178	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). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02999178	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
189.	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
190.	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
191.	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
192.	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: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03104322	A5 anderer Studientyp
193.	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
194.	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
195.	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
196.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
197.	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
198.	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
199.	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
200.	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
201.	NCT03363815	A Phase 1, Four-part, Fixed-sequence, Open-label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of CC-90001 on the 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	A1 andere Population
202.	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
203.	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
204.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
205.	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
206.	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
207.	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
208.	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03711162	A2 andere Intervention
209.	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
210.	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
211.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
212.	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
213.	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
214.	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
215.	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
216.	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
217.	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
Clinical Trials Information System (CTIS)			
218.	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
219.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
220.	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
221.	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
222.	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
223.	2022-502706-33-00	LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY OF EARLY STAGE BREAST CANCER PATIENTS INCLUDED IN GEICAM STUDIES. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502706-33-00	A1 andere Population
224.	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
225.	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
226.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
227.	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
228.	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)			
229.	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-search/search?query=2009-009516-44	A1 andere Population
230.	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
231.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
232.	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
233.	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
234.	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
235.	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
236.	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
237.	2010-023050-37	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). EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023050-37	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
238.	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
239.	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004530-14	A1 andere Population
240.	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
241.	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
242.	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
243.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
244.	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
245.	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
246.	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
247.	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
248.	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
249.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
250.	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
251.	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: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000921-61	A1 andere Population
252.	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
253.	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
254.	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
255.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
256.	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
257.	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000517-20	A1 andere Population
258.	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
259.	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
260.	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
261.	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
262.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
263.	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
264.	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
265.	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
266.	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
267.	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
268.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
269.	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
270.	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
271.	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
272.	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
273.	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
274.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
275.	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
276.	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000791-38	A2 andere Intervention
277.	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
278.	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
279.	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
280.	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
281.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
282.	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
283.	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005881-17	A2 andere Intervention
284.	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
285.	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
286.	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
287.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
288.	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
289.	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
290.	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
291.	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005201-48	A1 andere Population
292.	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
293.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
294.	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
295.	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
296.	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
297.	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002619-14	A3 andere Vergleichstherapie
298.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
299.	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
300.	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
301.	2015-003360-37	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). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003360-37	A1 andere Population
302.	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
303.	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
304.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
305.	2018-001406-29	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=2018-001406-29	A2 andere Intervention
306.	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
307.	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
308.	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 4-137 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, Tabelle 4-139, Tabelle 4-140 und Tabelle 4-141 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 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIBRONEER®-IPF

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Das Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nerandomilast in den Dosierungen 9 mg zweimal täglich und 18 mg zweimal täglich im Vergleich von Placebo bei Patienten mit IPF 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. Hypothese primärer Endpunkt: 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. Hypothese sekundärer Endpunkt: Nullhypothese (H_0): Es gibt keinen Unterschied in der Zeit bis zur ersten akuten IPF 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 IPF 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 12 Wochen bis der letzte Patient Part B abgeschlossen hat) + 7 Tage Follow-up (Patienten können bis zu 130 Wochen in der Studie verbleiben). **Design:** prospektiv, parallel, **Studienorganisation:** multizentrisch **Phase:** III

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	**Globales Amendment 1 (26. Juli 2022)** • Korrektur der Anzahl an Tage für Visite 4 (35 auf 43) und Visite 7 (169 auf 183) • Ergänzung der psychiatrischen Störungen zu Tabelle 1.4.2: 1 Übersicht über die mit der Studie verbundenen Risiken • Sektion 3.2. Studiendesign: Entfernung der Behandlung mit immunsuppressiven und immunmodulierenden Medikamenten (nicht für die Behandlung von IPF geeignet). • Sektion 3.3.4.1. Studienabbruch: Klarstellung das im Fall von telefonischem Kontakt die FVC Messung nicht erfolgt • Sektion 6.2.2.2. Ersatzvisiten: Ergänzung der Möglichkeit, dass von der Patientin ein Schwangerschaftstest zu Hause durchgeführt werden kann • Im gesamten Dokument: Änderung um korrekten Wortlaut zu werden und für Übereinstimmungen **Global Amendment 2 (10. Mai 2023)** • Die Mindestdauer für das Screening wurde verkürzt auf 1 Woche. • Erythrozytensedimentationsratentest (ESR) entfernt aufgrund uneindeutiger Ergebnisse (Probenhandhabung) • Patienten mit aktiver Tuberkulose sind von der Studie ausgeschlossen • Sektion 1.4.2. Risiken: Strategie zur Minderung der Reproduktionstoxizität wurde aktualisiert • Sektion 3.3.1 Zulassungskriterien für Patienten mit einem HRCT-Befund „alternative Diagnose“ hinzugefügt • Sektion 3.3.3 Ausschlusskriterium 27: Ergänzung des Kriteriums: Vorgeschichte einer Stammzelltherapie zur Behandlung von Lungenfibrose • Sektion 3.3.4.1 Abbruch der Studienmedikation: die Verfahren im Falle einer vorübergehenden bzw. dauerhaften Unterbrechung der Studienmedikation wurden präzisiert • Sektion 4.2.2.1 Einschränkung hinsichtlich einer Begleitbehandlung (Stammzellentherapie): Ergänzung der Stammzellentherapie • Sektion 5.1.5.3 PGI-S: Ergänzung des PGI-S • Sektion 6.2.3 Follow-up and Studienabschluss: Entfernung der Verlängerungsstudie, da das Studiendesign noch nicht feststeht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Sektion 7.2.1 Allgemeine Überlegungen: Löschung des Per Protocol Set (PPS) und Klarstellung welches Analyseset für Wirksamkeit bzw. Sicherheit verwendet wird • Weitere Aktualisierungen des Wortlauts und Klarstellungen **Global Amendment 3 (20. September 2023)** • Sektion 4.1.5.1. Verblindung: Erläuterung das die Aufhebung der Verblindung des Sponsors bei der Hauptanalyse (DBL1) erfolgt; Berücksichtigung, dass die Interims-Analyse zur Wirksamkeit nicht durchgeführt wird; das an den PK-Analysen beteiligte Personal wird vor DBL1 nicht verblindete PK-Daten verwenden • Sektion 5.2.6.1.1 Unerwünschtes Ereignis: Klarstellung der UE Meldungen auf Basis des HADS • Sektion 7.2.8 Interim Analyse: Interims-Analyse zur Wirksamkeit wird nicht durchgeführt • Weitere Aktualisierungen des Wortlauts und Klarstellungen
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Hauptdiagnose für die Aufnahme in die Studie:** Patienten diagnostiziert mit IPF entsprechend • der Leitlinie von ATS/ERS/JRS/ALAT aus dem Jahr 2022 bestätigt durch den Prüfarzt auf Grundlage einer HRCT Untersuchung des Brustkorbs, die innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 durchgeführt wurde und falls verfügbar eine chirurgische Lungenbiopsie oder eine transbronchiale Kryobiopsie der Lunge und • „UIP“ oder „wahrscheinliches UIP“-HRCT Muster, das mit der klinischen Diagnose einer IPF übereinstimmt, bestätigt durch eine zentrale Prüfung vor Visite 2. o Patienten mit einem „unbestimmten“ HRCT Befund sind teilnahmeberechtigt, wenn eine klinische Diagnose von IPF vor Ort auf Grundlage einer (früheren) chirurgischen Lungenbiopsie oder Kryobiopsie bestätigt werden kann, die ein histopathologisches Muster von „UIP“ oder „wahrscheinlicher UIP“ aufweist. o Patienten mit einem HRCT Befund „Alternative Diagnose“ sind teilnahmeberechtigt, wenn eine klinische Diagnose von IPF vor Ort auf Grundlage

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer (früheren) chirurgischen Lungenbiopsie oder Kryobiopsie betätigt werden kann, die ein „UIP“ Muster aufweist. **Einschlusskriterien:** 1. Patienten ≥40 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. IPF Diagnose 4. Patienten die: o Mindestens 12 Wochen vor Visite 1 und während des Screenings eine stabile Therapie* mit Nintedanib oder Pirfenidon erhalten haben und planen, diese Hintergrundbehandlung nach der Randomisierung fortzusetzen. Eine Kombination aus Nintedanib und Pirfenidon ist nicht zulässig. *Eine stabile Therapie ist definiert als die individuell und allgemein verträgliche Behandlung mit entweder Nintedanib oder Pirfenidon (keine Dosisänderung) über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen. o Mindestens 8 Wochen vor Visite 1 und während des Screenings nicht mit Nintedanib oder Pirfenidon 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 müssen bereit und in der Lage sein hochwirksame Verhütungsmethoden anzuwenden. Frauen im gebärfähigen Alter, die orale Kontrazeptiva einnehmen, müssen zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. **Ausschlusskriterien:** 1. Bronchodilator FEV_1/FVC Wert <0,7 bei Visite 1 2. Nach Ansicht des Prüfarztes liegen weitere klinisch bedeutsame Lungenanomalien vor.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Akute IPF 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. Bestätigte Infektion mit SARS-CoV-2, die nach Einschätzung des Prüfarztes innerhalb der 4 Wochen vor Randomisierung (Visite 2) nicht vollständig ausgeheilt war. 6. Eine größere Operation (gemäß Einschätzung des Prüfarztes), die innerhalb von 6 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 6 Monaten nach Visite 1 c. Instabile Herzangina innerhalb von 6 Monaten nach Visite 1 12. Patienten, die aus respiratorischen oder pulmonalen Gründen mit immunmodulatorischen Medikamenten oder Prednison >15 mg/Tag oder einem Äquivalent behandelt werden. 13. Aktive Vaskulitis, instabil oder unkontrolliert innerhalb von 8 Wochen vor Visite 1 oder während des Screenings. 14. Jegliches suizidale Verhalten in den letzten 2 Jahren. 15. Selbstmordgedanken von Typ 4 oder 5 auf der C-SSRS in den letzten 3 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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 Überempfindlichkeiten 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 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. 24. Vorherige Randomisierung in der Studie oder in einer Studie 1305-0023. 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 seid 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, 332 Studienzentren in 36 Ländern: 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 12 Wochen bis zum Behandlungsende (EOT)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nerandomilast 9 mg Einnahme (oral): 2 Tabletten 9 mg zweimal täglich im Intervall von 12 h **Nerandomilast 18 mg** Einnahme (oral): 2 Tabletten 9 mg zweimal täglich im Intervall von 12 h **Placebo** Einnahme (oral): 2 Tabletten zweimal täglich im Intervall von 12 h **Alle Gruppen** Patienten, die eine antifibrotische Hintergrundtherapie (Nintedanib oder Pirfenidon) erhalten sollen zuerst die Studienmedikation einnehmen gefolgt von der antifibrotischen Therapie. Follow up: 7 Tage (±3 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 Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Ziel:** Das primäre Ziel besteht darin, bei Patienten mit IPF 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 IPF Exazerbation, ersten respiratorisch bedingten Hospitalisierung oder Tod (unabhängig davon was zuerst eintritt) während der gesamten Studiendauer **Sekundäre Endpunkte:** • Zeit bis zur ersten akuten IPF 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 **Weiter Endpunkte** • Zeit bis zur ersten akuten IPF Exazerbation während der gesamten Studiendauer • 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 Impact Score zu Woche 52 • Absolute Veränderung vom Ausgangswert des L-PF Symptom Score zu Woche 52 • Absolute Veränderung vom Ausgangswert des L-PF Gesamt 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wird ein Behandlungseffekt von 74 ml für Nerandomilast gegenüber Placebo bei der FVC Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 erwartet. Basierend aus Schätzungen aus der IMPULSIS Studien wird eine gemeinsame angepasste Standardabweichung der FVC Veränderung von 280 ml angenommen. Eine effektive Stichprobengröße von 310 Patienten pro Gruppe ermöglicht die Erkennung des Behandlungseffekts von 74 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 310 Patienten pro Arm und einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,05 kann eine Behandlungseffektgröße von 90, 65, 55 und 45 für jeden der primären Endpunkte mit einer Aussagekraft von 98%, 82%, 69% bzw. 52% 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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. • 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) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter;	Die Randomisierung wird mittels eines IRT-Systems durchgeführt. Die entsprechenden Medikamentennummern werden zugewiesen und im CRF dokumentiert. Medikamentennummer und Patientennummer sind nicht identisch. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patientennummer wurde während des Screenings bereits über das IRT-System generiert. Die 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 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 derjenigen, die die Zielgröße beurteilten, wurde zum DLB 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:** Der primäre Endpunkt wird unter Verwendung eines MMRM analysiert. Es erfolgt die Schätzung gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 52 für jede Behandlungsgruppe, der Standardfehler und das zweiseitige asymptotische 95%-KI werden dargestellt. Die Differenz der Schätzung zwischen Nerandomilast 18 mg & Placebo sowie zwischen Nerandomilast 9 mg und Placebo, der Standardfehler, das 95%-KI und der zweiseitige p-Wert werden in einer Tabelle dargestellt. Die Differenz der adjustierten mittleren Schätzung zwischen Nerandomilast 18 mg und Nerandomilast 9 mg, der Standardfehler und das zweiseitige asymptotische 95%-KI werden ebenfalls separat dargestellt. Entsprechend Grafiken für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf werden ebenfalls für die geschätzten Werte dargestellt. Die primäre Analyse ist ein auf ein REML basierender Ansatz unter Verwendung eines MMRM, bei dem die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung der FVC gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 52 zwischen den Behandlungsgruppen verglichen wird. Die Analyse umfasst die festen, kategorialen Effekte der Behandlung bei jeder Visite, die Ausgangsaufnahme der AF-Behandlung bei jeder Visite und die festen kontinuierlichen Effekte des FVC-Ausgangswerts bei jeder Visite. Die Visite wird als wiederholte Messung mit einer unstrukturierten Kovarianzstruktur behandelt, die zur Modellierung der Messungen innerhalb eines Patienten verwendet wird. Die Kenward-Roger-Näherung wird verwendet, um die Freiheitsgrade des Nenners zu schätzen und die Standardfehler anzupassen. Signifikanztests basieren auf den kleinsten Quadraten unter Verwendung eines zweiseitigen α gemäß der Strategie für multiple Tests. Der primäre Behandlungsvergleich ist der Kontrast zwischen den Behandlungen in Woche 52. **Sekundärer Endpunkt:** Der sekundäre Endpunkt wird mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Verwendung der Daten aus der gesamten Studie analysiert, das heißt einschließlich der Daten über Woche 52 hinaus. Das Modell umfasst als Kovariable den Behandlungseffekt, die Ausgangsdosierung der AF-Behandlung, das Alter (kontinuierlich), die geschätzt FVC % und die geschätzt DL_{CO} % (korrigiert für Hämoglobin) zu Studienbeginn. Zur Behandlung von Gleichständen wird die Breslow-Methode verwendet. Der zweiseitige p-Wert-Test für die Gleichheit der Hazard-Raten mittels Wald-Test für den Behandlungseffekt wird angezeigt. Ein Vergleich der Ereignisraten zu Woche 52 wird auf Grundlage der Kaplan-Meier-Schätzung durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten zu Woche 52 werden für jede Behandlungsgruppe berechnet, wobei die Varianzen nach der Greenwood-Formel berechnet werden. Die Differenz der Wahrscheinlichkeiten beim Vergleich jeder Dosis mit Placebo wird als gewichteter Durchschnitt der Differenz der Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeiten innerhalb jeder Schicht berechnet. Die Gewichte sind proportional zum Kehrwert der Varianz der Differenz der Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeiten innerhalb der Schicht, normiert so, dass die Summe gleich 1 ist. Basierend auf der Unabhängigkeit zwischen den Behandlungsgruppen und über die Schichten hinweg kann die Varianz entsprechend berechnet werden.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** • Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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) • Art der antifibrotischen Therapie (Nintedanib vs. Pirfenidon vs. Keine) • Körpergewicht (≤65 kg vs.>65 kg)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
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) 1177 Nerandomilast 9 mg b) 392 c) 390 Nerandomilast 18 mg d) 392 e) 392 Placebo b) 393 c) 391
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart Abbildung 44
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 06. Oktober 2022 – 17. Dezember 2024 Part A: 52 Wochen Part B: variabel Nachbeobachtung: 7 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.

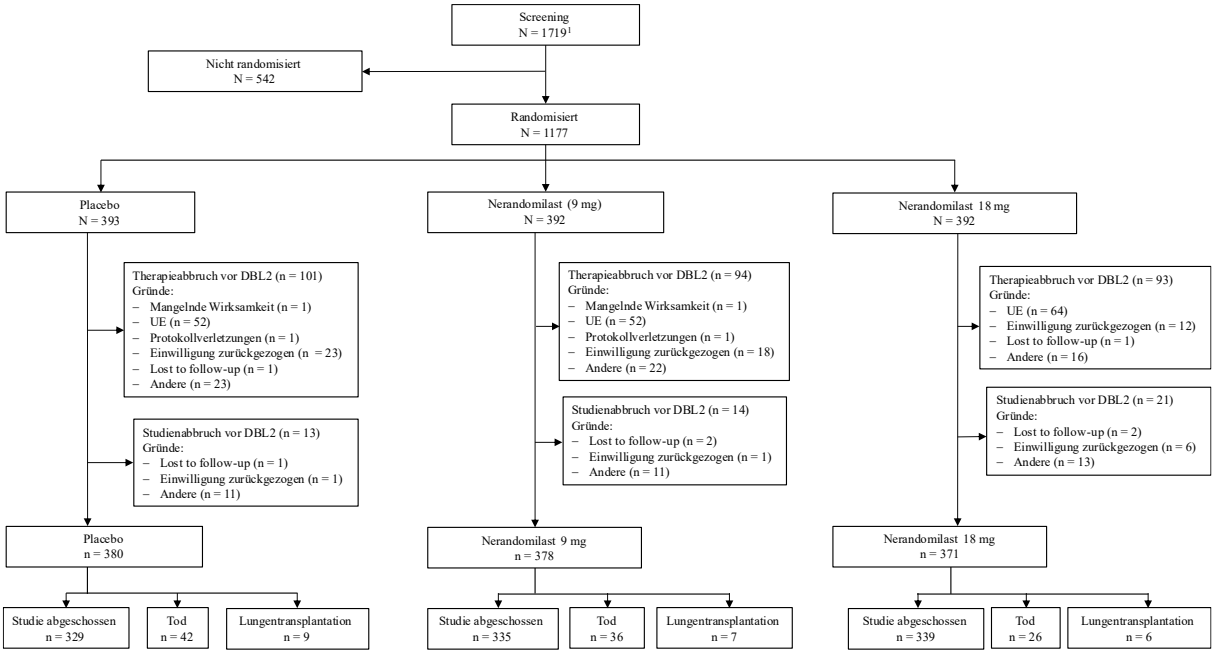


Abbildung 44: Patientenfluss Studie FIBRONEER®-IPF

1: Die Gesamtzahl der gescreenten Patientinnen und Patienten ist 1.719 anstatt 1.720 wie in den Quelldokumenten berichtet, da eine Patientin oder ein Patient eine doppelte Nummerierung erhielt.

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INPULSIS®-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Untersuchung der Wirksamkeit sowie des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von oral verabreichtem Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei IPF. 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 in Bezug auf die jährliche Abnahme der FVC bei Patienten mit IPF. FVC-Abnahme in 52 Wochen: Nullhypothese (H_0): Keine Unterschiede der jährlichen Abnahme der FVC vom Ausgangswert bis Woche 52 zwischen den Gruppen Nintedanib 150 mg bid und Placebo. Alternativhypothese (H_a): Die jährliche Abnahme der FVC vom Ausgangswert bis Woche 52 ist bei Patienten unter Nintedanib 150 mg bid geringer als unter Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert **Zuteilungsverhältnis:** 3:2 **Randomisierungseinheit:** Studienteilnehmer **Verblindung**: doppelblind **Studienhorizon**t: 52 Wochen + 28 Tage Nachbeobachtung **Design**: parallel, zweiarmig, placebokontrolliert **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (11/2011)** • Möglichkeit eines Re-Tests bei abnormalen Laborparametern zu Visite 1, bei Verdachtsfällen auf Messfehler oder fehlendem bzw. angezweifeltem Bezug auf den Patientenzustand • Studienausschluss, wenn Patienten den Studienablauf nicht verstehen bzw. die Fragebögen nicht selbstständig ausfüllen können • Ergänzung der „schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ entsprechend den neuen Boehringer Ingelheim-Standards, um deren ordnungsgemäße Dokumentation zu gewährleisten • Einschlusskriterium 4 wurde abgeändert: „Thorax-HRCT innerhalb von 52 Wochen vor Visite 1“ anstelle von „Thorax HRCT innerhalb von 52 Wochen vor

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Visite 2“ **Amendment 2 (09/2012)** • Ergänzung explorativer Biomarker-Analysen, um den Effekt von Nintedanib auf Biomarker in Verbindung mit IPF-Pathologie und prognostischen Erkrankungsmarkern zu untersuchen, und Ergänzung pharmakogenomischer Analysen • Schlechte Compliance wurde als Protokollverletzung definiert
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:**
		• Schriftliche Einwilligungserklärung vor Studienbeginn
		• Alter ≥40 Jahre zu Visite 1
		• Diagnose IPF nach ATS-, ERS-, JRS- und ALAT-Richtlinien (innerhalb von 5 Jahren vor Ausgangswert)
		• Thorax HRCT innerhalb von 52 Wochen vor Visite 1)
		• HRCT-Muster und, wenn verfügbar, Lungenbiopsie-Muster übereinstimmend mit IPF-Diagnose bewertet von zentralen Reviewern
		• DL_{CO}: 30-79% (zu Visite 2; angepasst an Hämoglobin)
		• FVC% pred. ≥50% (zu Visite 2)
		Ausschlusskriterien:
		• Laborparameter (zu Visite 1)
		  • AST und ALT >1,5-fach ULN
		  • Bilirubin >1,5-fach ULN
		• Lungenfunktion (zu Visite 2)
		  • Atemwegsobstruktion (FEV_1/FVC <0,7)
		  • Lungentransplantation im Verlauf der Studie wahrscheinlich (nach Prüfarzt-Einschätzung)
		• Andere Krankheiten
		  • Herzerkrankung
		  - Myokardinfarkt innerhalb 6 Monate vor Visite 2
		  - Instabile Angina innerhalb 1 Monat vor Visite 2
		  • Blutungsrisiko
		  - Bekannte Prädisposition für Blutungen
		  - Fibrinolyse mit im Studienprotokoll festgelegten Interventionen
		  - Hämorrhagisches ZNS-Ereignis innerhalb von 52 Wochen vor Visite 2
		  - weitere Kriterien innerhalb von 3 Monaten vor Visite 2
		  - Hämoptysis oder Hämaturie
		  - Aktive gastrointestinale Blutung oder Geschwüre
		  - Größere Verletzung oder Operation
		  - Koagulations Parameter: INR >2, Verlängerung der Prothrombinzeit und PTT (sek) um >50% ULN (Visite 1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Thromboserisiko - Bekannte erbliche Prädisposition für Thrombose - Thrombotisches Ereignis innerhalb von 52 Wochen (inkl. Schlaganfall und transiente ischämische Attacke) vor Visite 2 • Bekannte Hypersensitivität gegenüber Studienmedikation oder deren Bestandteilen • Andere Krankheiten, die das Testprozedere oder die Studienteilnahme beeinflussen oder den Patienten bei Studienteilnahme in Gefahr bringen (Ermessen des Prüfarztes) • Lebenserwartung aufgrund anderer Krankheiten als IPF <2,5 Jahre (Ermessen des Prüfarztes) • **Allgemeine Ausschlusskriterien** • Frühere Behandlung mit Nintedanib länger als 4 Wochen) • Andere Interventionen (Forschungsstudie) innerhalb von 8 Wochen vor Visite 1 • Einnahme von N-Acetylcystein (NAC), Prednison >15 mg/Tag oder vergleichbare Arzneimittel innerhalb von 2 Wochen vor Visite 1 • Einnahme von Pirfenidon, Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A innerhalb von 8 Wochen vor Visite 1 • Geplante größere Operationen während der Studienperiode • Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zwei adäquaten Verhütungsmethoden für mind. 1 Monat vor Behandlungsbeginn und bis 3 Monate nach Behandlungsende verwenden • Sexuell aktive Männer, die sich nicht verpflichten, Kondome während und 3 Monate nach Ende der Behandlung zu nutzen (außer wenn Partner nicht im gebärfähigem Alter sind) • Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch • Patienten, die das Studienprozedere nicht verstehen oder einhalten (inkl. Ausfüllen von Fragebögen ohne Hilfe)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 98 Studienzentren in 13 Ländern: Australien, Belgien, China, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Indien, Irland, Israel, Italien, Japan, UK, USA
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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Arzneimittels über 52 Wochen **Nintedanib (oral)** • 2-mal täglich 150 mg im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen • Bei unerwünschten Ereignissen Reduktion der Dosis auf 2-mal täglich 100 mg im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen bzw. in besonderen Fällen Unterbrechung der Therapie für maximal 4 Wochen bei therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen und bis zu 8 Wochen bei Exazerbationen **Placebo (oral)** • 2-mal täglich im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen • Bei unerwünschten Ereignissen Reduktion der Dosis auf 2-mal täglich Placebo zu 100 mg im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen bzw. in besonderen Fällen Unterbrechung der Therapie von maximal 4 Wochen bei therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen und bis zu 8 Wochen bei Exazerbationen **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 des Nutzen/Risiko-Verhältnisses von Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei IPF
		Primäre Endpunkte
		• Jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen (ml)
		Key sekundäre Endpunkte
		• Veränderung des *SGRQ*-Gesamtscores vom Ausgangswert bis Woche 52 (in Punkten)
		• Zeit bis zur ersten *akuten Exazerbation* über 52 Wochen (in Tagen)
		Weitere sekundäre Endpunkte
		• Weitere Analysen der FVC
		  • Absolute und relative Veränderung der FVC (ml) und FVC % des Sollwertes über 52 Wochen
		  • Absolute kategoriale Veränderung der FVC % des Sollwertes bis zu 52 Wochen: Abfall >5%, Anstieg >5% und Veränderungen ≤5%
		  • Absolute kategoriale Veränderung der FVC % des Sollwertes vom Ausgangswert bis Woche 52: Abfall >10%, Anstieg >10% und Veränderung ≤10%
		  • Anteil FVC-Responder mit Abfall <5% vom FVC-Sollwert nach 52 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil FVC-Responder mit Abfall <10% vom FVC-Sollwert nach 52 Wochen • Patientenberichteter Endpunkt (PRO) gemessen vom Ausgangswert bis Woche 52: • Anteil SGRQ-(≤-4 Punkte)-Responder (definiert als absolute Veränderung im SGRQ-Gesamtscore um ≤4 Punkte) • Veränderung SGRQ-Domänen in Punkten • Veränderung SGRQ-I-Gesamtscore • Veränderung SOBQ • Veränderung Hustenimpact und Hustensymptome (CASA-Q[CD])-Score • Anteil PGI-C-Responder • Veränderung EQ-5D VAS • *Akute Exazerbation*: • Risiko einer akuten Exazerbation • Überlebenszeitanalysen gemessen über 52 Wochen: • Zeit bis zum Tod • Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod • Zeit bis zum Tod unter Behandlung • Zeit bis zum Tod oder Lungentransplantation • Zeit bis zum Tod oder Lungentransplantation oder Qualifizierung für Lungentransplantation (Kriterien: FVC <45% des Sollwertes oder DL_{CO} <30% des Sollwertes oder SpO_2<88% in Ruhe • Veränderung SpO_2 in Ruhe • Veränderung DL_{CO} in Ruhe **Sicherheit** • Unerwünschte Ereignisse • Vitalzeichen • Körperliche Untersuchung • Gewicht • Klinische Labortests • 12-Kanal-EKG (japanische Studienzentren) **Andere Endpunkte** • Prä-Dosis Plasmakonzentration ($C_{pre,ss,N}$) von Nintedanib, Boehringer IngelheimBF 1202 und Boehringer IngelheimBF 1202 Glukuronid Visite 4 (4 Wochen) und Visite 7 (24 Wochen) • Pharmakogenomische Auswertung • Biomarker-Auswertung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Gepowert auf primären Endpunkt: Jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen (ml) • Erwarteter Effekt: Jährliche Differenz von 100 ml

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen Nintedanib- und Placebo-Gruppe • Erwartete Abweichung: 300 ml (auf Basis der Phase II-Studienergebnisse) • Erwarteter Anteil nicht auswertbarer Studienteilnehmer: 2% • Zuteilungsverhältnis von 3:2 führt zu einer Fallzahl von: 291 zu 194 (n=485) in Nintedanib zu Placebo • Verwendeter Test: t-Test • Teststärke: 90% • (α): 0,025, einseitig • H_0-Hypothese: Es gibt keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalyse**
		• keine
		Kriterien für Patientenausschluss
		• direkt nach Visite 2 (vor Arzneimittel-Ersteinnahme)
		  • AST, ALT >1,5-fach ULN
		  • Bilirubin >1,5-fach ULN
		  • INR >2
		  • Prothrombinzeit oder PTT >50% ULN
		• Sonst keine weiteren Regeln für Patientenausschluss vorgesehen
		Kriterien für patientenindividuellen Therapieausschluss
		• Leberfunktion
		  • Leberenzyme
		  • ALT oder AST ≥8-fach ULN
		  • ALT oder AST ≥3-fach ULN für mehr als 2 Wochen
		  • Anzeichen akuter Leberschaden
		  • ALT oder AST ≥3-fach ULN und Gesamt-Bilirubin ≥1,5-fach ULN oder INR >1,5 oder Anzeichen von Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im rechten oberen abdominalen Quadranten, Fieber, Ausschlag, und/oder Eosinophile >5%
		• Andere Kriterien
		  • Wiederauftreten einer Diarrhö (>4 Stuhlgänge/Tag) für 8 oder mehr aufeinander folgende Tage trotz Dosisreduktion und Begleitbehandlung
		  • Gleichzeitige Einnahme von gemäß den Ausschlusskriterien verbotenen Arzneimitteln
		  • Schwangerschaft
		  • Widerruf der Einwilligung
		Kriterien für dauerhaften Abbruch der Studienmedikation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Größere Operation (abdominal und intestinal) • Patienten mit vollständiger Antikoagulation • Größere thromboembolische Ereignisse (Schlaganfall, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) • Erhöhtes Blutungsrisiko (hämorrhagisches ZNS-Ereignis, Hämoptysis oder Hämaturie, aktive gastrointestinale Blutung oder Geschwüre) **Kriterien für Studienausschluss** • Widerruf der Einwilligung **Kriterien für Studienabbruch durch Sponsor** • Nichteinhaltung der Aufnahmekriterien • Auftreten von Wirkung/Sicherheit-Informationen, die möglicherweise die Fortsetzung des Tests beeinflusst haben • Verstoß GCP, CTP oder Vertragsbruch seitens Prüfzentrum oder Prüfer
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung über Interaktives Telefon/Internet-Response-System (IXRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	• Blockrandomisierung: Blockgröße 5 • Nicht stratifizierte Randomisierung
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 IVXS gemäß Randomisierungsliste des Sponsors. • Zugewiesene Arzneimittelnummer wurde im eCRF 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 und Abruf der Zuteilung durch den Prüfarzt über IVXS • Aufnahme der Probanden in die Studie durch Prüfarzt 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 Endpunkte beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Verblindung wurde gewährleistet durch • Zuteilung der Behandlung durch IVXS • Identifikation der Studienmedikation über

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde die Verblindung vorgenommen?	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 FVC in ml über 52 Wochen mittels Random-Coefficient-Modell **Sekundäre Zielkriterien** • Veränderung des SGRQ-Gesamtscore bis Woche 52 mittels MMRM • Zeit der ersten *akuten Exazerbation* über 52 Wochen (proportionales Cox-Hazardmodell, Log-rank-Test, Kaplan-Meier). **Für alle weiteren sekundäre Zielkriterien** • Veränderung FVC bis Woche 52 mittels MMRM • Absolute und relative Veränderung FVC bis Woche 52 mittels MMRM • Alle weiteren kontinuierlichen Endpunkte (PRO) mittels MMRM • Alle Responderanalysen (95%-KI nach Wilson, logistische Regression) • Alle weiteren Überlebensanalysen (proportionales Cox-Hazardmodell, Log-rank-Test, Kaplan-Meier)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Japanisch oder Nicht-Japanisch Zusätzlich für die gepoolte Auswertung der INPULSIS Studien: • Geschlecht (männlich/weiblich) • Alter (<65, ≥65 Jahre) • Ethnie (kaukasisch, asiatisch) • Raucherstatus (Nichtraucher, Ex-Raucher/Raucher) • FVC % pred. (≤70%, >70%) • SGRQ-Gesamtscore (≤40, >40 Punkte) • Systemische Kortikosteroid-Therapie (ja, nein) • Verwendung Bronchodilatator (ja, nein) • Dosisintensität (≤90%, >90%) (nur für den primären Endpunkt)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart	Siehe Abbildung 45

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
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=515 Nintedanib 150 mg bid: n=309 Placebo: n=206 b) n=513 Nintedanib 150 mg bid: n=309 Placebo: n=204 c) n=513 Nintedanib 150 mg bid: n=309 Placebo: n=204
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation** <u>Nintedanib: n=78 (25,2%)</u> • n=65 (21,0%) unerwünschte Ereignisse - n=9 (2,9%) unerwartete Verschlechterung der IPF - n=2 (0,6%) unerwartete Verschlechterung einer anderen bereits vorhandenen Krankheit - n=54 (17,5%) andere unerwünschte Ereignisse • n=2 (0,6%) Protokollverletzer • n=0 Lost to follow-up • n=9 (2,9%) Verweigerung der Medikation • n=2 (0,6%) andere <u>Placebo: n=36 (17,6%)</u> • n=24 (11,8%) unerwünschte Ereignisse - n=9 (4,4%) unerwartete Verschlechterung der IPF - n=2 (1,0%) unerwartete Verschlechterung einer anderen bereits vorhandenen Krankheit - n=13 (6,4%) andere unerwünschte Ereignisse • n=3 (1,5%) Protokollverletzer • n=0 Lost to follow-up • n=7 (3,4%) Verweigerung der Medikation • n=2 (1,0%) andere
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 05/2011 bis 10/2013 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.

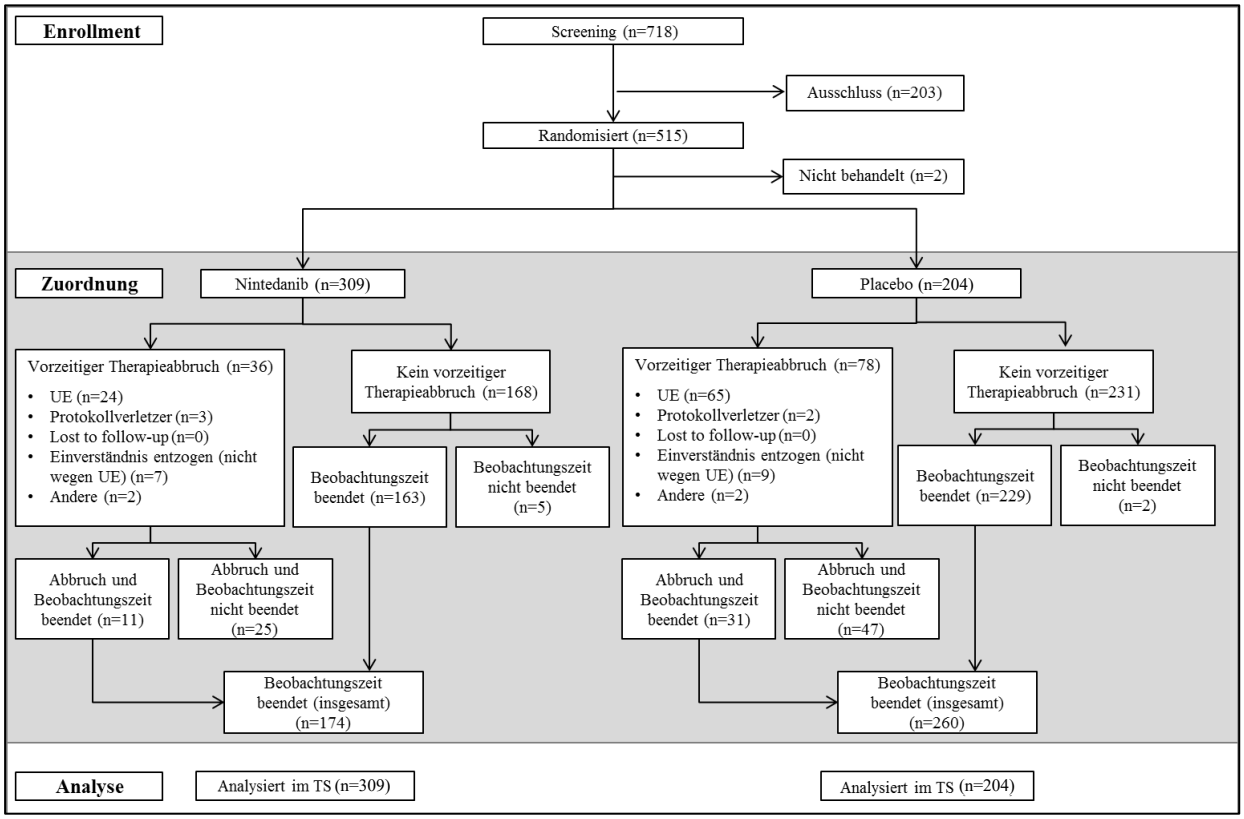


Abbildung 45: Patientenfluss Studie INPULSIS®-1

[107]

Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INPULSIS®-2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Untersuchung der Wirksamkeit sowie des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von oral verabreichtem Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei IPF. 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 in Bezug auf die jährliche Abnahme der FVC bei Patienten mit IPF. FVC-Abnahme in 52 Wochen: • Nullhypothese (H_0): Keine Unterschiede der jährlichen Abnahme der FVC vom Ausgangswert bis Woche 52 zwischen den Gruppen Nintedanib 150 mg bid und Placebo. • Alternativhypothese (H_a): Die jährliche Abnahme der FVC vom Ausgangswert bis Woche 52 ist bei Patienten unter Nintedanib 150 mg bid geringer als unter Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert **Zuteilungsverhältnis**: 3:2 **Randomisierungseinheit:** Studienteilnehmer **Verblindung**: doppelblind **Studienhorizon**t: 52 Wochen + 28 Tage Nachbeobachtung **Design**: parallel, zweiarmig, placebokontrolliert **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (11/2011)** • Möglichkeit eines Re-Tests bei abnormalen Laborparametern zu Visite 1, bei Verdachtsfällen auf Messfehler oder fehlendem bzw. angezweifeltem Bezug auf den Patientenzustand • Studienausschluss, wenn Patienten den Studienablauf nicht verstehen bzw. die Fragebögen nicht selbstständig ausfüllen können. • Ergänzung der „schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ entsprechend den neuen Boehringer Ingelheim-Standards, um deren ordnungsgemäße Dokumentation zu gewährleisten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Einschlusskriterium 4 wurde abgeändert: „Thorax-HRCT innerhalb von 52 Wochen vor Visite 1“ anstelle von „Thorax HRCT innerhalb von 52 Wochen vor Visite 2“ **Amendment 2 (09/2012)** • Ergänzung explorativer Biomarker-Analysen, um den Effekt von Nintedanib auf Biomarker in Verbindung mit IPF-Pathologie und prognostischen Erkrankungsmarkern zu untersuchen, und Ergänzung pharmakogenomischer Analysen • Schlechte Compliance wurde als Protokollverletzung definiert
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:**
		• Schriftliche Einwilligungserklärung vor Studienbeginn
		• Alter ≥40 Jahre zu Visite 1
		• Diagnose IPF nach ATS-, ERS-, JRS- und ALAT-Richtlinien (innerhalb von 5 Jahren vor Ausgangswert)
		• Thorax HRCT innerhalb von 52 Wochen vor Visite 1)
		• HRCT-Muster und, wenn verfügbar, Lungenbiopsie-Muster übereinstimmend mit IPF-Diagnose bewertet von zentralen Reviewern
		• DL_{CO}: 30-79% (zu Visite 2; angepasst an Hämoglobin)
		• FVC ≥50% des Sollwertes (zu Visite 2)
		Ausschlusskriterien:
		• Laborparameter (zu Visite 1)
		  • AST und ALT >1,5-fach ULN
		  • Bilirubin >1,5-fach ULN
		• Lungenfunktion (zu Visite 2)
		  • Atemwegsobstruktion (FEV_1/FVC <0,7)
		  • Lungentransplantation im Verlauf der Studie wahrscheinlich (nach Prüfarzt-Einschätzung)
		• Andere Krankheiten
		  • Herzerkrankung
		  - Myokardinfarkt innerhalb 6 Monaten vor Visite 2
		  - Instabile Angina innerhalb 1 Monat vor Visite 2
		  • Blutungsrisiko
		  - Bekannte Prädisposition für Blutungen
		  - Fibrinolyse mit im Studienprotokoll festgelegten Interventionen
		  - Hämorrhagisches ZNS-Ereignis innerhalb von 52 Wochen vor Visite 2
		  - weitere Kriterien innerhalb von 3 Monaten vor Visite 2
		  - Hämoptysis oder Hämaturie
		  - Aktive gastrointestinale Blutung oder Geschwüre
		  - Größere Verletzung oder Operation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Koagulations Parameter: INR >2, Verlängerung der Prothrombinzeit und PTT (sek) um >50% ULN (Visite 1) • Thromboserisiko - Bekannte erbliche Prädisposition für Thrombose - Thrombotisches Ereignis innerhalb von 52 Wochen (inkl. Schlaganfall und transiente ischämische Attacke) vor Visite 2 • Bekannte Hypersensitivität gegenüber Studienmedikation oder deren Bestandteilen • Andere Krankheiten, die das Testprozedere oder die Studienteilnahme beeinflussen oder den Patienten bei Studienteilnahme in Gefahr bringen (Ermessen des Prüfarztes) • Lebenserwartung aufgrund anderer Krankheiten außer IPF <2,5 Jahre (Ermessen des Prüfarztes) • **Allgemeine Ausschlusskriterien** • Frühere Behandlung mit Nintedanib länger als 4 Wochen) • Andere Interventionen (Forschungsstudie) innerhalb von 8 Wochen vor Visite 1 • Einnahme von N-Acetylcystein (NAC), Prednison >15 mg/Tag oder vergleichbare Arzneimittel innerhalb von 2 Wochen vor Visite 1 • Einnahme von Pirfenidon, Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A innerhalb von 8 Wochen vor Visite 1 • Geplante größere Operationen während der Studienperiode • Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zwei adäquaten Verhütungsmethoden für mind. 1 Monat vor Behandlungsbeginn und bis 3 Monate nach Behandlungsende verwenden. • Sexuell aktive Männer, die sich nicht verpflichten, Kondome während und 3 Monate nach Ende der Behandlung zu nutzen (außer wenn Partner nicht im gebärfähigem Alter sind). • Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch Patienten, die das Studienprozedere nicht verstehen oder einhalten (inkl. Ausfüllen von Fragebögen ohne Hilfe).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 107 Studienzentren in 17 Ländern: Kanada, Chile, China, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Indien, Japan, Korea, Mexiko, Niederlande, Portugal, Russland, Spanien, Türkei, USA
5	Interventionen	**Alle Gruppen**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Visite 1: Screening Visite 2: Therapiestart und nachfolgende Einnahme des Arzneimittels über 52 Wochen **Nintedanib (oral)** • 2-mal täglich 150 mg im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen • Bei unerwünschten Ereignissen Reduktion der Dosis auf 2-mal täglich 100 mg im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen bzw. in besonderen Fällen Unterbrechung der Therapie von maximal 4 Wochen bei therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen und bis zu 8 Wochen bei Exazerbationen **Placebo (oral)** • 2-mal täglich im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen • Bei unerwünschten Ereignissen Reduktion der Dosis auf 2-mal täglich Placebo zu 100 mg im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen bzw. in besonderen Fällen Unterbrechung der Therapie von maximal 4 Wochen bei therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen und bis zu 8 Wochen bei Exazerbationen **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 des Nutzen/Risiko-Verhältnisses von Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei IPF
		Primäre Endpunkte
		• Jährliche FVC- Abnahme über 52 Wochen (ml)
		Key sekundäre Endpunkte
		• Veränderung des *SGRQ*-Gesamtscores vom Ausgangswert bis Woche 52 (in Punkten)
		• Zeit bis zur ersten *akuten Exazerbation* über 52 Wochen (in Tagen)
		Weitere sekundäre Endpunkte
		• Weitere Analysen der FVC
		  • Absolute und relative Veränderung der FVC (ml) und FVC (% des Sollwertes) über 52 Wochen
		  • Absolute kategoriale Veränderung der FVC (% des Sollwertes) bis zu 52 Wochen: Abfall >5%, Anstieg >5% und Veränderungen ≤5%
		  • Absolute kategoriale Veränderung der FVC (% des Sollwertes) vom Ausgangswert bis Woche 52: Abfall >10%, Anstieg >10% und Veränderung ≤10%

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil FVC-Responder mit Abfall <5% vom FVC-Sollwert nach 52 Wochen • Anteil FVC-Responder mit Abfall <10% vom FVC-Sollwert nach 52 Wochen • Patientenberichteter Endpunkt (PRO) gemessen vom Ausgangswert bis Woche 52: • Anteil SGRQ-(≤-4 Punkte)-Responder (definiert als absolute Veränderung im SGRQ-Gesamtscore um ≤4 Punkte) • Veränderung SGRQ-Domänen in Punkten • Veränderung SGRQ-I-Gesamtscore • Veränderung SOBQ • Veränderung Hustenimpact und Hustensymptome (CASA-Q[CD])-Score • Anteil PGI-C-Responder • Veränderung EQ-5D VAS • *Akute Exazerbation*: • Risiko einer akuten Exazerbation • Überlebenszeitanalysen gemessen über 52 Wochen: • Zeit bis zum Tod • Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod • Zeit bis zum Tod unter Behandlung • Zeit bis zum Tod oder Lungentransplantation • Zeit bis zum Tod oder Lungentransplantation oder Qualifizierung für Lungentransplantation (Kriterien: FVC <45% des Sollwertes oder DL_{CO} <30% des Sollwertes oder SpO_2<88% in Ruhe • Veränderung SpO_2 in Ruhe • Veränderung DL_{CO} in Ruhe **Sicherheit** • Unerwünschte Ereignisse • Vitalzeichen • Körperliche Untersuchung • Gewicht • Klinische Labortests • 12-Kanal-EKG (japanische Studienzentren) **Andere Endpunkte** • Prä-Dosis Plasmakonzentration ($C_{pre,ss,N}$) von Nintedanib, Boehringer IngelheimBF 1202 und Boehringer IngelheimBF 1202 Glukuronid Visite 4 (4 Wochen) und Visite 7 (24 Wochen) • Pharmakogenomische Auswertung • Biomarker-Auswertung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Gepowert auf primären Endpunkt: Jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen (ml) • Erwarteter Effekt: Jährliche Differenz von 100 ml zwischen Nintedanib- und Placebo-Gruppe • Erwartete Abweichung: 300 ml (auf Basis der Phase II-Studienergebnisse) • Erwarteter Anteil nicht auswertbarer Studienteilnehmer: 2% • Zuteilungsverhältnis von 3:2 führt zu einer Fallzahl von: 291 zu 194 (n=485) in Nintedanib zu Placebo • Verwendeter Test: t-Test • Teststärke: 90% • (α): 0,025, einseitig • H_0-Hypothese: Es gibt keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalyse**
		• keine
		Kriterien für Patientenausschluss
		• direkt nach Visite 2 (vor Arzneimittel-Ersteinnahme)
		  • AST, ALT >1,5-fach ULN
		  • Bilirubin >1,5-fach ULN
		  • INR >2
		  • Prothrombinzeit oder PTT >50% ULN
		• Sonst keine weiteren Regeln für Patientenausschluss vorgesehen
		Kriterien für Therapieausschluss
		• Leberfunktion
		  • Leberenzyme
		  - ALT oder AST≥8-fach ULN
		  - ALT oder AST≥3-fach ULN für mehr als 2 Wochen
		  • Anzeichen akuter Leberschaden
		  • ALT oder AST ≥3-fach ULN und Gesamt-Bilirubin ≥1,5-fach ULN oder INR >1,5 oder Anzeichen von Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im rechten oberen abdominalen Quadranten, Fieber, Ausschlag, und/oder Eosinophile >5%
		• Andere Kriterien
		  • Wiederauftreten einer Diarrhö (>4 Stuhlgänge/Tag) für 8 oder mehr aufeinander folgende Tage trotz Dosisreduktion und Begleitbehandlung
		  • Gleichzeitige Einnahme von gemäß der Ausschlusskriterien verbotenen Arzneimitteln
		  • Schwangerschaft

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Widerruf der Einwilligung **Kriterien für dauerhaften Abbruch der Studienmedikation** • Größere Operation (abdominal und intestinal) • Patienten mit vollständiger Antikoagulation • Größere thromboembolische Ereignisse (Schlaganfall, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) • Erhöhtes Blutungsrisiko (hämorrhagisches ZNS-Ereignis, Hämoptysis oder Hämaturie, aktive gastrointestinale Blutung oder Geschwüre) **Kriterien für Studienausschluss** • Widerruf der Einwilligung **Kriterien für Studienabbruch durch Sponsor** • Nichteinhaltung der Aufnahmekriterien • Auftreten von Wirkung/Sicherheit Informationen, die möglicherweise die Fortsetzung des Tests beeinflusst haben • Verstoß GCP, CTP oder Vertragsbruch seitens Prüfzentrum oder Prüfer
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung über Interaktives Telefon/Internet-Response-System (IXRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	• Blockrandomisierung: Blockgröße 5 • Nicht stratifizierte Randomisierung

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 IVXS gemäß Randomisierungsliste des Sponsors. • Zugewiesene Arzneimittelnummer wurde im eCRF 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 und Abruf der Zuteilung durch den Prüfarzt über IVXS • Aufnahme der Probanden in die Studie durch Prüfarzt 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 Endpunkte beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Verblindung wurde gewährleistet durch • Zuteilung der Behandlung durch IVXS • 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 FVC in ml über 52 Wochen mittels Random-Coefficient-Modell **Sekundäre Zielkriterien** • Veränderung des SGRQ-Gesamtscores bis Woche 52 mittels MMRM • Zeit der ersten *akuten Exazerbation* über 52 Wochen (proportionales Cox-Hazardmodell, Log-rank-Test, Kaplan-Meier). **Für alle weiteren sekundäre Zielkriterien** • Veränderung FVC bis Woche 52 mittels MMRM

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Absolute und relative Veränderung FVC bis Woche 52 mittels MMRM • Alle weiteren kontinuierlichen Endpunkte (PRO) mittels MMRM • Alle Responderanalysen (95%-KI nach Wilson, logistische Regression). • Alle weiteren Überlebensanalysen (proportionales Cox-Hazardmodell, Log-rank-Test, Kaplan-Meier)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Japanisch oder Nicht-Japanisch Zusätzlich für die gepoolte Auswertung der INPULSIS Studien: • Geschlecht (männlich/weiblich) • Alter (<65, ≥65 Jahre) • Ethnie (kaukasisch, asiatisch) • Raucherstatus (Nichtraucher, Ex-Raucher/Raucher) • FVC% des Sollwertes (≤70%, >70%) • SGRQ-Gesamtscore (≤40, >40 Punkte) • Systemische Kortikosteroid-Therapie (ja, nein) • Verwendung Bronchodilatator (ja, nein) • Dosisintensität (≤90%, >90%) (nur für den primären Endpunkt)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 46
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=551 Nintedanib 150 mg bid: n=331 Placebo: n=220 b) n=548 Nintedanib 150 mg bid: n=329 Placebo: n=219 c) n=548 Nintedanib 150 mg bid: n=329 Placebo: n=219
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation** <u>Nintedanib: n=78 (23,7%)</u> • n=62 (18,8%) unerwünschte Ereignisse - n=10 (3,0%) unerwartete Verschlechterung der Krankheit - n=3 (0,9%) unerwartete Verschlechterung einer bereits vorhandenen Krankheit - n=49 (14,9%) andere unerwünschte Ereignisse • n=2 (0,6%) Protokollverletzer • n=0 Lost to follow-up • n=11 (3,3%) Verweigerung der Medikation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• n=3 (0,9%) andere <u>Placebo: n=44 (20,1%)</u> • n=35 (16,0) unerwünschte Ereignisse - n=18 (8,2%) unerwartete Verschlechterung der Krankheit - n=2 (0,9%) unerwartete Verschlechterung einer bereits vorhandenen Krankheit - n=15 (6,8%) andere unerwünschte Ereignisse • n=1 (0,5%) Protokollverletzer • n=1 (0,5%) Lost to follow-up • n=6 (2,7%) Verweigerung der Medikation • n=1 (0,5%) andere
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Studienaufnahme: 05/2011 bis 10/2013 • 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.

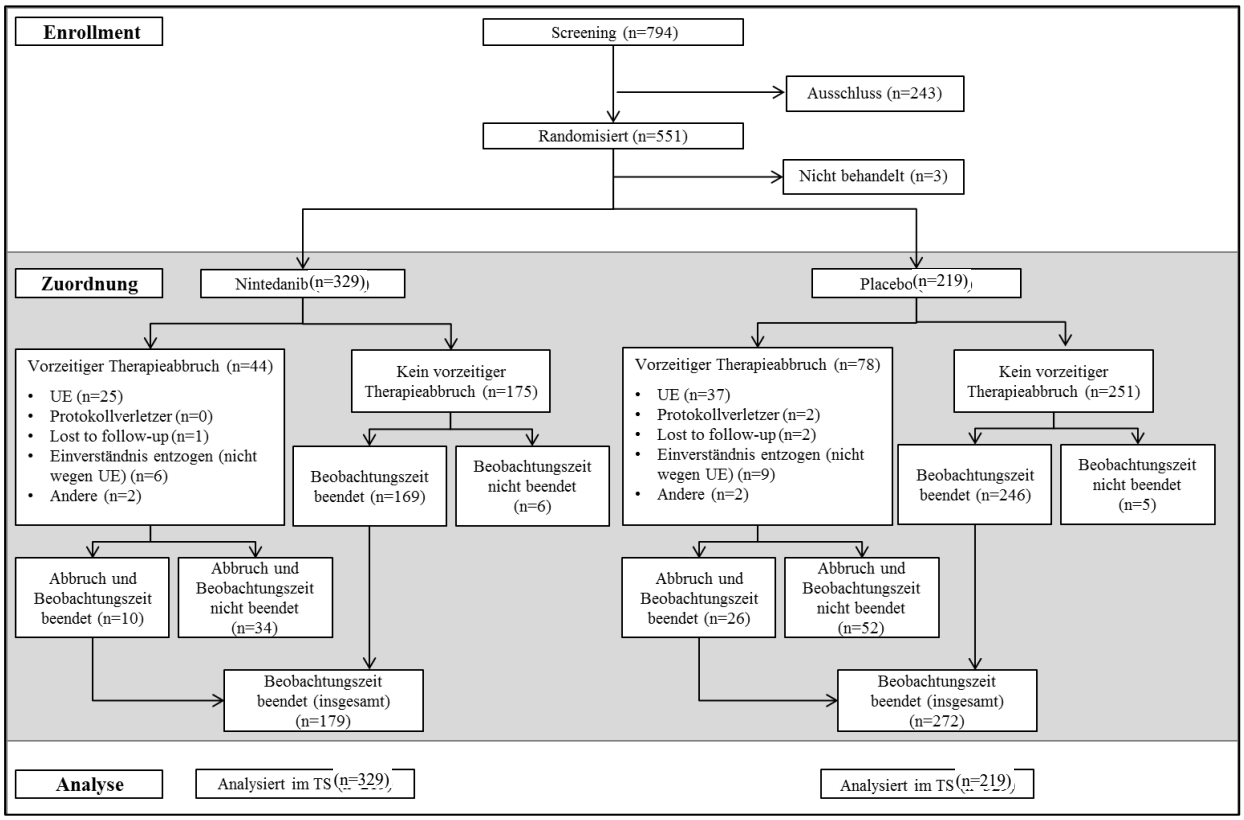


Abbildung 46: Patientenfluss Studie INPULSIS®-2

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1199.187

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Nach der Implementierung des globalen Protokoll Amendments Nr.1 war das primäre Ziel der Studie die Untersuchung der Wirksamkeit von oral verabreichtem Nintedanib 150 mg bid nach 6 Monaten im Vergleich zu Placebo bei IPF-Patienten. Primärer Endpunkt der Studie war die relative Änderung des HRCT-QLF Scores zu Monat 6. **Hypothesen** Nach der Implementierung des globalen Protokoll Amendments Nr. 1 änderte sich das Design der Studie in ein exploratives. Es wurden keine formalen Null- oder Alternativhypothesen aufgestellt oder getestet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert **Zuteilungsverhältnis:** 1:1 **Randomisierungseinheit:** Studienteilnehmer **Verblindung**: doppelblind **Studienhorizon**t: 6 Monate verblindet + 18 Monate Open-label Nintedanib **Design**: parallel, zweiarmig, placebokontrolliert **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: IIIb
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Kanada – lokales Amendment 1 (09/2013)** • Entfernen der arteriellen Blutgasanalyse im kompletten Protokoll sowie den assoziierten exploratorischen Endpunkten **Globales Amendment 1 (10/2014)** • Änderung des Studiendesigns zu einer 6-monatigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Periode, gefolgt von einer Konvertierung beider Arme zu Nintedanib 150 mg bid (unverblindet) für bis zu 18 Monate • Überarbeiteter primärer Endpunkt: Änderung des HRCT-QLF Scores (bezogen auf den Ausgangswert) nach 6 Monaten statt nach 52 Wochen • Wegfall sekundärer Endpunkte • Hinzunahme zusätzlicher sekundärer Endpunkte: relative Änderung des Ausgangswert HRCT-QLF Scores nach 52 Wochen; absolute, relative und kategoriale Änderung der Ausgangswert FVC

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nach 24 Wochen; 6 MWT-Distanzänderungen vom Ausgangswert bis Woche 24. Andere sekundäre Endpunkte wurden so überarbeitet, dass die Bewertung nach 24 anstelle von 52 Wochen stattfand. • Umbenennen von Exploratorischen Endpunkten in Weitere Endpunkte und Modifikation aus Konsistenzgründen mit dem überarbeiteten Studiendesign • Studienergebnisse umfassten Punktschätzer und 95%-Konfidenzintervalle der Behandlungsunterschiede. Kein Testen formaler Null- oder Alternativhypothesen. • Zutreffen von Einschlusskriterium #5 (FVC≥50%) bei Visite 1 und 2 • Beibehalten des Ausschlusskriteriums #9 als Patienten Sicherheit • Entfernen des Ausschlusskriteriums #13 bezüglich sexuell aktiver männlicher Patienten, die sich nicht dazu verpflichteten, Kondome während und bis zu 3 Monaten nach Ende der Behandlung zu nutzen. • Entfernen von arteriellen Blutgas Messungen • Hinzufügen zusätzlicher Studienvisiten nach 6 Monaten nach Konvertierung beider Arme zu Nintedanib 150 mg bid, um Patientensicherheit zu kontrollieren. • Reduzierung geplanter Patientenzahlen und Studienzentren. Erhöhung der Anzahl potenziell teilnehmender Länder. **Kanada – lokales Amendment 2 (02/2015)** • Modifizierte Behandlungsdauer über 18 Monate hinaus, um IPF-Patienten, die mindestens eine Behandlungsdauer von 18 Monaten abgeschlossen haben, eine Fortsetzung der Nintedanib-Behandlung anzubieten. Das CTP wurde überarbeitet, um zu definieren, dass die Behandlung beendet wird, sobald ein Kriterium für die Absetzung getroffen oder sobald Nintedanib zugelassen wurde und in jeder Provinz, in der es Studienpatienten gab, Nintedanib erstattet wird. • Zusätzliche Studienvisiten wurden zum Flow-Chart zugefügt, um die verlängerte Behandlungsdauer einzubauen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Schriftliche Einwilligungserklärung vor Studienbeginn • Alter ≥40 Jahre zur Visite 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Diagnose IPF nach ATS/ERS/JRS/ALAT-Richtlinien (2011) innerhalb von 5 Jahren vor Ausgangswert und erneute Bestätigung nach den Richtlinien (2011), falls die Diagnose >2 und bis zu 5 Jahren vor Visite 1 liegt. Die Diagnose wurde durch ein Thorax HRCT innerhalb von 24 Monaten nach Visite 1 bestätigt. • DL_{CO}: 30-79% (angepasst an Hämoglobin) • FVC% pred. ≥50% (zu Visite 1 und 2) **Ausschlusskriterien:** • AST und ALT >1,5-fach ULN • Bilirubin >1,5-fach ULN • Blutungsrisiko: - Fibrinolyse, Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmer - Hämorrhagisches ZNS-Ereignis innerhalb von 52 Wochen - weitere Kriterien innerhalb von 3 Monaten: o Hämoptysis oder Hämaturie o Aktive gastrointestinale Blutung oder Geschwüre o Größere Verletzung oder Operation - Koagulations Parameter: INR >2, Verlängerung der Prothrombinzeit und PTT (sek) um >150% ULN • Geplante größere Operationen innerhalb der nächsten 3 Monate, was eine Lungentransplantation, eine größere abdominale oder größere intestinale Operation einschließt. • Thromboserisiko - Bekannte erbliche Prädisposition für Thrombose - Thrombotisches Ereignis innerhalb von 52 Wochen (inkl. Schlaganfall und transiente ischämische Attacke). • Aktuelle oder geplante andere Interventionen (Forschungsstudie) während der Studie • Frühere Behandlung mit Nintedanib innerhalb einer klinischen Studie innerhalb der letzten 3 Monate und Abbruch von Nintedanib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses • Bekannte Hypersensitivität gegenüber Studienmedikation oder deren Bestandteile • Andere Erkrankungen oder Zustände, welche nach Ermessen des Prüfarztes den Patienten durch Teilnahme an der Studie in Gefahr versetzte oder die Fähigkeit des Patienten an der Studie teilzunehmen limitierte. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie mehr als 12 l/min Sauerstoff benötigten, nicht ambulant waren oder eine Gehhilfe oder einen Stock während des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6 MWT benötigten. Patienten, die den 6 MWT nicht abschließen konnten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. • Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch. • Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zwei adäquaten Verhütungsmethoden für mind. 1 Monat vor Behandlungsbeginn und bis 3 Monate nach Behandlungsende verwendeten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 26 Studienzentren in 3 Ländern: USA, Kanada, Türkei
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 6 Monate **Nintedanib (oral)** • 2-mal täglich 150 mg im Intervall von 12 Stunden über 6 Monate • Bei unerwünschten Ereignissen Reduktion der Dosis auf 2-mal täglich 100 mg im Intervall von 12 Stunden über 6 Monate bzw. in besonderen Fällen Unterbrechung der Therapie für maximal 4 Wochen bei therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen und bis zu 8 Wochen bei Exazerbationen **Placebo (oral)** • 2-mal täglich im Intervall von 12 Stunden über 24 Wochen • Bei unerwünschten Ereignissen Reduktion der Dosis auf 2-mal täglich Placebo zu 100 mg im Intervall von 12 Stunden über 24 Wochen bzw. in besonderen Fällen Unterbrechung der Therapie von maximal 4 Wochen bei therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen und bis zu 8 Wochen bei Exazerbationen **Alle Gruppen** Visite 7 (24 Wochen): orale Einnahme von Nintedanib 2-mal täglich im Intervall von 12 Stunden über weitere 24-52 Wochen 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	**Primäres Zielkriterium** Untersuchung der Wirksamkeit von oral verabreichtem Nintedanib 150 mg bid nach 6 Monaten im Vergleich zu Placebo bei IPF-Patienten **Primäre Endpunkte** • Relative Änderung des HRCT-QLF Scores vom Ausgangswert bis Woche 24

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Sekundäre Endpunkte** • Effekt des 24 Wochen späteren Behandlungsbeginns: relative Änderung des HRCT-QLF Scores vom Ausgangswert bis Woche 52 • Absolute, relative und kategoriale Änderung der FVC vom Ausgangswert bis Woche 24 • Änderung des SGRQ-Gesamtscores vom Ausgangswert bis Woche 24 • Änderung der gelaufenen Distanz beim 6 MWT vom Ausgangswert bis Woche 24 • Änderung des UCSD-SOBQ vom Ausgangswert bis Woche 24 • Folgende Time-to-event-Analysen: - Gesamtmortalität bis Woche 24 - Respiratorisch bedingte Hospitalisierungen bis Woche 24 - Respiratorisch bedingte Mortalität bis Woche 24 - Akute Exazerbationen bis Woche 24 **Weitere sekundäre Endpunkte** • Absolute, relative und kategorische Änderung der FVC vom Ausgangswert bis Woche 52und bis zum Ende der Behandlung • Änderung des SGRQ-Gesamtscores vom Ausgangswert bis Woche 52 und bis zum Ende der Behandlung • Änderung der gelaufenen Distanz beim 6 MWT vom Ausgangswert bis Woche 52 und bis zum Ende der Behandlung • 6 MWT-Ergebnisse vom Ausgangswert bis Woche 24, bis Woche 52 und bis zum Ende der Behandlung - Änderung in Nadir-Entsättigung vom Ausgangswert - Änderung in Delta-Entsättigung (Ruhewert SaO_2 – Nadir SaO_2) vom Ausgangswert - Produkt aus Sättigung und Strecke - Entsättigung bis 88% oder weniger - 4% oder größere Entsättigung - Borg-Score vor und nach zurückgelegter Gehstrecke - Geschwindigkeit (d/t) während der ersten 3 Minuten des 6 MWT - Geschwindigkeit (d/t) während der zweiten 3 Minuten des 6 MWT - Geschwindigkeit (d/t) x Nadir-Sättigung • Relative Änderung des HRCT-QLF Scores vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung des UCSD-SOBQ vom Ausgangswert bis Woche 24, Woche 52 und bis zum Ende der Behandlung **Sicherheit** • Vitalzeichen • Körperliche Untersuchung • Gewicht • Klinische Labortests • Unerwünschte Ereignisse • 12-Kanal-EKG
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Durch das globale Amendment 1 wurde das Design der Studie in ein exploratives Design geändert und die kontrollierte Beobachtungsdauer wurde verkürzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Ursprünglich geplante 52-wöchige Studie: Zuteilungsverhältnis von 1:1 mit einer Fallzahl von 83 Patienten pro Behandlungsarm, um mit einer Power von 90% einen Behandlungseffekt von 50% (Verhältnis des Ratios der geometrischen Mittel der QLF-Scores (auf einer logarithmierten Skala) zu entdecken, falls er tatsächlich vorliegt. • Nach Überführung in ein exploratives Design wurde die Zahl der Studienteilnehmer reduziert. Durchgeführte 24-wöchige Studie: aufgrund der Änderung des Studiendesigns war es nicht mehr möglich die Studie zwischen den Behandlungsgruppen angemessen zu powern. • Durch fehlende Power für eine geschätzte Effektgröße von 1,25 nach 24 Wochen, liefert diese Studie nur Punktschätzer und 95%-Konfidenzintervalle für die Behandlungsunterschiede. Statistische Hypothesentests werden nicht durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalyse** • keine **Kriterien für Patientenausschluss** • vor Visite 2 (vor Arzneimittel-Ersteinnahme) - AST, ALT >1,5-fach ULN - Bilirubin >1,5-fach ULN • Sonst keine weiteren Regeln für Patientenausschluss vorgesehen **Kriterien für patientenindividuellen Therapieausschluss** • Leberfunktion - Leberenzyme o ALT oder AST ≥8-fach ULN o ALT oder AST ≥3-fach ULN für mehr als 2 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anzeichen akuter Leberschaden: ALT oder AST ≥3-fach ULN und - Anzeichen von Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im rechten oberen abdominalen Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophile >5% - Gesamt-Bilirubin >1,5-fach ULN - INR >1,5 • **Andere Kriterien** • Schwangerschaft • Widerruf der Einwilligung • Gleichzeitige Einnahme von gemäß der Ausschlusskriterien verbotenen Arzneimitteln • Wiederauftreten einer Diarrhö • Unterbrechung der Behandlung (spätestens 8 Wochen nach Unterbrechung aufgrund von unerwünschten Ereignissen musste die Medikation fortgesetzt werden) **Kriterien für dauerhaften Abbruch der Studienmedikation** • Größere Operation (abdominal und intestinal) • Patienten mit vollständiger Antikoagulation • Größere thromboembolische Ereignisse (Schlaganfall, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) • Erhöhtes Blutungsrisiko (hämorrhagisches ZNS-Ereignis, Hämoptysis oder Hämaturie, aktive gastrointestinale Blutung oder Geschwüre) **Kriterien für Studienausschluss** • Widerruf der Einwilligung **Kriterien für Studienabbruch durch Sponsor** • Nichteinhaltung der Aufnahmekriterien • Auftreten von Wirkungs/Sicherheits-Informationen, die möglicherweise die Fortsetzung des Tests beeinflusst haben • Verstoß GCP, CTP oder Vertragsbruch seitens Prüfzentrum oder Prüfer
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung und Zuteilung auf die Behandlungsgruppen über Interactive Response Technology (IRT) im Verhältnis 1:1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Blockgröße war im Studienbericht nicht angegeben; die Randomisierung erfolgte nicht stratifiziert.

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	• Randomisierung sowie Zuteilung der Studienmedikation unter Verwendung eines unabhängigen IRT (Interactive Response Technology System) • Zugang zur Randomisierungsliste während der Studie wurde kontrolliert und dokumentiert. • Dokumentierte Verteilung der Arzneimittel durch authorisiertes Personal • Studienmedikation wurde über eine Codenummer identifiziert. • Randomisierungscode wurde an einem sicheren Ort bis nach Datenbanksperre verwahrt. • Das Studienpersonal (u. a. Prüfarzt, Personal bei Sponsor und Dritter) erhielt keine Information über die Zuteilung und war bis nach Datenbanksperre verblindet.
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?	• IRT
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Endpunkte 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 eine Codenummer • 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** • Relative Änderung des HRCT-QLF Scores vom Ausgangswert bis Woche 24, was anhand nicht-transformierter Daten analysiert wurde. Der Logarithmus des QLF-Scores (log[QLF Score +1]) wurde nur für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ergebnisse wurden anhand von ANCOVA analysiert (adjudiziert nach Ausgangswert HRCT-QLF). **Sekundäre Zielkriterien** • Relative Änderung des HRCT-QLF Scores vom Ausgangswert bis Woche 52 (Effekt der 6 Monate später beginnenden Behandlung) mittels Sensitivitätsanalyse • Absolute und relative Änderung der FVC vom Ausgangswert bis Woche 24 mittels MMRM • Änderung des SGRQ-Gesamtscores vom Ausgangswert bis Woche 24 mittels MMRM • Änderung der gelaufenen Distanz des 6 MWT vom Ausgangswert bis Woche 24 mittels MMRM • Änderung des UCSD-SOBQ vom Ausgangswert bis Woche 24 mittels MMRM • Gesamtmortalität, respiratorisch bedingte Hospitalisierung, respiratorisch bedingte Mortalität und akute IPF Exazerbationen bis Woche 24 mittels einer Analyse der Überlebensrate
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Keine Subgruppenanalysen
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 47
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=113 Nintedanib 150 mg bid: n=56 Placebo: n=57 b) n=113 Nintedanib 150 mg bid: n=56 Placebo: n=57 c) n=87 Nintedanib 150 mg bid: n=42 Placebo: n=45

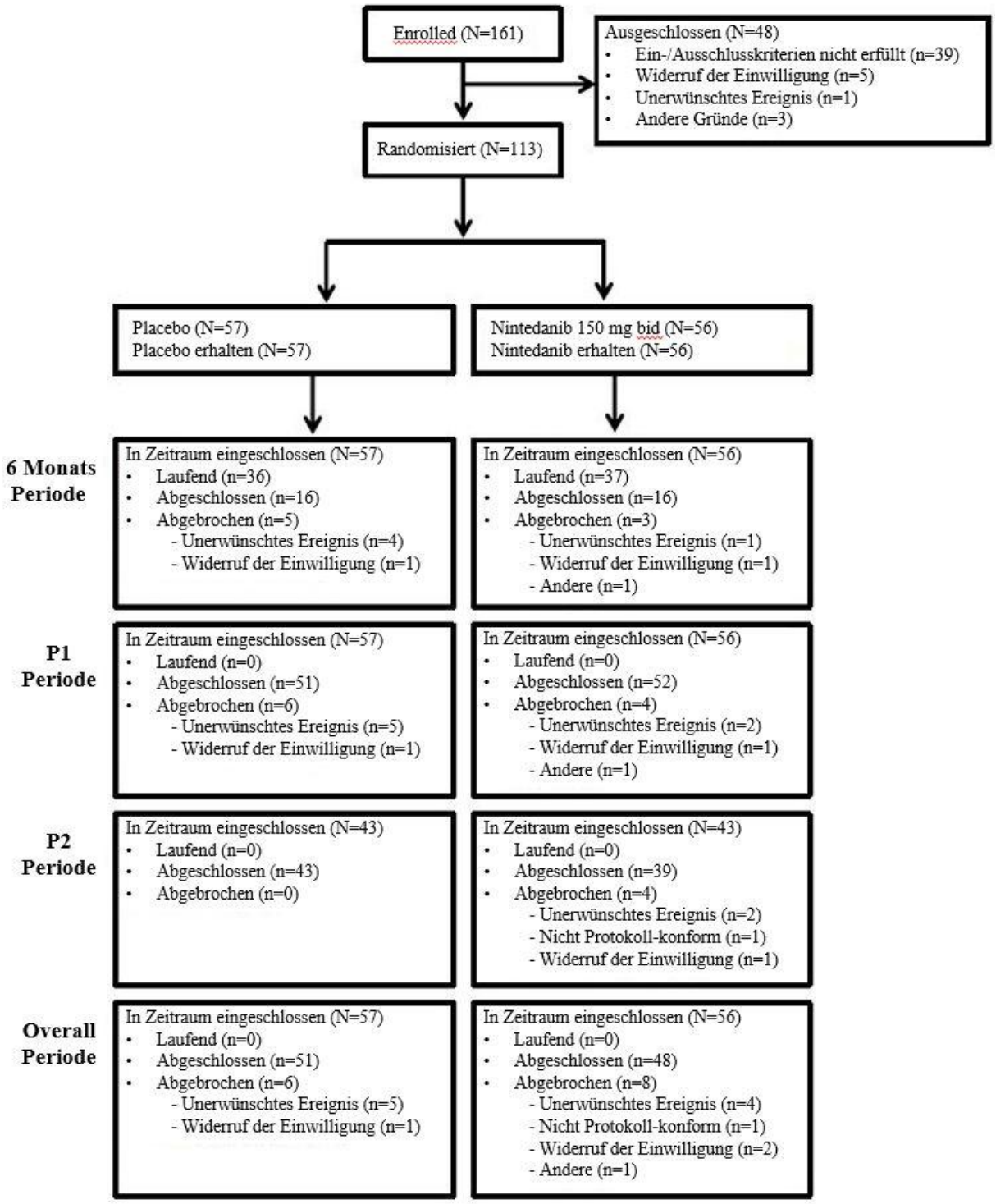
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation**
		<u>Nintedanib: n=13 (23,2%)</u>
		• n=7 (12,5%) unerwünschte Ereignisse
		  • n=1 (1,8%) unerwartete Verschlechterung der IPF
		  • n=1 (1,8%) unerwartete Verschlechterung einer anderen bereits vorhandenen Krankheit
		  • n=5 (8,9%) andere unerwünschte Ereignisse
		• n=0 Protokollverletzer
		• n=0 Lost to follow-up
		• n=2 (3,6%) Verweigerung der Medikation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• n=4 (7,1%) andere
		<u>Placebo: n=14 (24,6%)</u>
		• n=6 (10,5%) unerwünschte Ereignisse
		  • n=3 (5,3%) unerwartete Verschlechterung der IPF
		  • n=0 unerwartete Verschlechterung einer anderen bereits vorhandenen Krankheit
		  • n=3 (5,3%) andere unerwünschte Ereignisse
		• n=1 (1,8%) Protokollverletzer
		• n=0 Lost to follow-up
		• n=0 Verweigerung der Medikation
		• n=7 (12,3%) andere
		
		Vorzeitiger Abbruch der Studie
		Nintedanib: n=4 (7,1%)
		• n=2 (3,6%) unerwünschte Ereignisse
		  • n=1 (1,8%) unerwartete Verschlechterung der IPF
		  • n=0 unerwartete Verschlechterung einer anderen bereits vorhandenen Krankheit
		  • n=1 (1,8%) andere unerwünschte Ereignisse
		• n=0 Protokollverletzer
		• n=0 Lost to follow-up
		• n=1 (1,8%) Widerruf der Einverständniserklärung
		• n=1 (1,8%) andere
		Placebo: n=6 (10,5%)
		• n=5 (8,8%) unerwünschte Ereignisse
		  • n=3 (5,3%) unerwartete Verschlechterung der IPF
		  • n=0 unerwartete Verschlechterung einer anderen bereits vorhandenen Krankheit
		  • n=2 (3,5%) andere unerwünschte Ereignisse
		• n=0 Protokollverletzer
		• n=0 Lost-to-follow-up
		• n=1 (1,8%) Widerruf der Einverständniserklärung
		• n=0 andere

14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Studienaufnahme: 12/2013 bis 10/2016 Follow-up: 28 Tage
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie gemäß Globales Amendment 1 (10/2014)
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.



[105]

Abbildung 47: Patientenfluss Studie 1199.187

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TOMORROW

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Das Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von vier verschiedenen Dosierungen von Nintedanib über 52 Wochen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit IPF zu untersuchen. **Hypothesen** Das Ziel der Studie, die Überlegenheit mindestens einer Dosierung von Nintedanib gegenüber von Placebo bei der Behandlung von Patienten mit IPF nachzuweisen, wurde anhand der folgenden vier Hypothsen gepüft: H0i: RD(Ti) = RD(P) H1i: RD(Ti) ≠ RD(P) wobei RD(Ti) und RD(P) die mittlere Abnahmrate der FVC für die Studienbehandlung (Ti) bzw. Placebo (P) darstellen; i bezeichnet die Nintedanib Dosierung: 50 mg qd, 50 mg bid, 100 mg bid und 150 mg bid.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** randomisiert **Zuteilungsverhältnis:** Dosiseskalationsschema: 1:1:1:1:4 **Randomisierungseinheit:** Studienteilnehmer **Verblindung:** doppel-verblindet **Studienhorizont:** 52 Wochen + 14 Tage Follwo-up **Design:** prospektiv, parallel, **Studienorganisation:** multizentrisch **Phase:** II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (13. November 2007)** Diese Änderung hatte keine Auswirkungen auf den Ablauf der Studie, sondern diente dazu, einige Unstimmigkeiten zwischen dem vollständigen Text und beispielsweise dem Ablaufdiagramm oder zwischen verschiedenen Abschnitten des Protokolls zu klären. Außerdem enthielt sie einige Präzisierungen zu den Ausschlusskriterien und Behandlungsbeschränkungen im Zusammenhang mit einem potenziellen Blutungsrisiko. **Amendment 2 (17. Dezember 2009)** Die Änderungen wurden vorgenommen, um die Weiterführung der Patienten in der Studie nach der Sperrung der Datenbank bis zu ihrer Aufnahme in eine Anschlussstudie zu ermöglichen und so eine Unterbrechung der Behandlung während dieses Zeitraums zu vermeiden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Nachbeobachtung von unerwünschten Ereignissen wurde von sieben Tagen auf 14 Tage korrigiert. <u>Bestätigung der IPF-Diagnose:</u> Die IPF-Diagnose sollte vor der Randomisierung jedes Patienten durch eine zentrale Begutachtung der HRCT-Aufnahme und der vorliegenden Biopsieproben bestätigt werden. Zu Beginn der Studie wurden nur Patienten mit „definitiv keiner“ UIP ausgeschlossen, selbst wenn die Diagnose des Prüfarztes gemäß den ATS/ERS-Kriterien IPF lautete. Etwa acht Monate nach Studienbeginn wurde dir Kontrolle der IPF-Diagnose verschäft und Patienten mit der Diagnose „mögliche UIP“ wurden nicht mehr zugelassen, um die Einbeziehung von Patienten mit einer unklaren, grenzwertigen IPF-Diagnose zu vermeiden. Diese Änderung erfordert keine Studienänderung.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	In der Studie sind ausschließlich Patienten mit IPF zugelassen. **Einschlusskriterien:** 1. Patienten ≥40 Jahre 2. Vor Studienbeginn schriftlich unterzeichnete Einverständniserklärung 3. IPF-Diagnose (gemäß ATS/ERS-Kriterien, P03-06789) weniger als fünf Jahre vor Screening. 4. HRCT innerhalb von zwölf Monaten nach der Randomisierung und Biopsie (letztere, falls erforderlich zur Erfüllung der ATS/ERS-Krieterien) wurden zentral begutachtet und stimmten mit der Diagnose überein 5. FVC ≥50% des vorhergesagten Normalwerts a. Männer: FVC geschätzt (L): 5,76 x Körpergröße (Meter) – 0,026 x Alter (Jahren) – 4,34 b. Frauen: FVC geschätzt (L) = 4,43 x Körpergröße (Meter) – 0,026 x Alter (Jahren) – 2,89 6. DL_{CO} beim Einatemtest (korrigiert für Hb) 30-79% des Sollwertes Je nach der Messung der DL_{CO} verwendeten Methoden können verschiedene Studienzentren unterschiedliche Berechnungsformen verwenden. In jedem Fall muss die verwendete Methode den ATS/ERS-Leitlinien für DL_{CO}-Messungen (R06-2002) entsprechend und es muss die für diese Methode geeignete Berechnungsformel verwendet werden. Die Rohdaten (Gasgemisch, zur Berechnung des Normalwerts verwendete

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gleichung, ggf. vorgenommene weitere Anpassungen) müssen nachvollziehbar sein. a. Männer: DL_{CO} geschätzt für Hb = DL_{CO} geschätzt x (1,7Hb/[10,22+Hb]) b. Frauen: DL_{CO} geschätzt für Hb = DL_{CO} geschätzt (1,7Hb/[9,38+Hb]) Hb in $g \cdot dL^{-1}$ 7. PaO2 ≥ 55 mmHg (Meeresspiegel bis 1500 m) oder 50 mmHg (über 1500 m) Raumluft **Ausschlusskriterien** 1. AST, ALT > 1,5 x ULN zu Screening (Visite 1) 2. Bilirubin > 1,5 x ULN zu Screening (Visite 1) 3. Relevante Atemwegsobstruktion (d.h. FEV1/FVC vor Bronchodilatation <0,7) zu Screening (Visite 1) 4. Kontinuierliche Sauerstoffzufuhr zum Zeitpunkt der Randomisierung (definiert als ≥15 Stunden Sauerstoffzufuhr pro Tag) 5. Aktive Infektion zu Screening oder Randomisierung 6. Neutrophilen <1500/m³ zu Screening (Visite 1) 7. Internationales Normalisiertes Verhältnis (INR) >1,5 und/oder Patienten Thromboplastinzeit (PTT) >1,5 x ULN zu Screening (Visite 1) 8. Thrombozyten <100.000/ml zu Screening (Visite 1) 9. Hämoglobin <9,0g/dl zu Screening (Visite 1) 10. Nach Ansicht des Prüfers ist es wahrscheinlich, dass der Patient während der Studie eine Lungentransplantation erhält (die Aufnahme in die Transplantationsliste stellt jedoch kein Hindernis für die Teilnahme dar) 11. Lebenserwartung bei anderen Erkrankungen als IPF < 2,5 Jahre 12. Andere Erkrankungen, die die Durchführung der Untersuchungen oder die Beurteilung durch den Prüfer beeinträchtigen könnten, die Teilnahme an der Studie behindern könnten oder ein Risiko für den Patienten bei der Teilnahme an dieser Studie darstellen könnten: a. Herzinfarkt in den letzten sechs Monaten b. Instabile Angina pectoris im letzten Monat 13. Andere Therapien, die innerhalb von acht Wochen vor dem Screening erhalten wurden. 14. Frauen, die stillen oder im gebärfähigen Alter sind und mindestens einen Monat vor der Aufnahme in die Studie keine hochwirksame Verhütungsmethode angewandt haben (als hochwirksame Verhütungsmethoden gelten solche, die bei konsequenter und korrekter Anwendung eine niedrige Versagensrate aufweisen (d. h. weniger als 1% pro Jahr), wie beispielsweise Implantate,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Injektionen, kombinierte orale Kontrazeptiva, bestimmte Spiralen, sexuelle Enthaltsamkeit oder ein vasektomierter Partner). Weibliche Patientinnen gelten als im gebärfähigen Zustand, es sei denn, sie wurden durch Hysterektomie oder beidseitige Tubenligatur chirurgisch sterilisiert oder befinden sich seit mindestens zwei Jahren in der Postmenopause. 15. Sexuell aktive Männer, die sich im Verlauf der Studie nicht zur Verwendung von Kondomen verpflichten (es sei denn, ihre Partnerin ist nicht im gebärfähigen Zustand) 16. Bekannter oder vermuteter Alkohol oder Drogenmissbrauch 17. Blutungsrisiko: a. Bekannte erbliche Blutungsneigung b. Patienten, die eine Antikoagulation in voller Dosierung benötigen (z. B. Vitamin-K-Antagonisten, Heparin, Hirudin usw.) c. Patienten, die eine Thrombozytenaggregationshemmung in voller Dosierung benötigen (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel usw.) d. Blutungsereignis im Zentralnervensystem innerhalb der letzten zwölf Monate (vor Visite 1) e. Eines der folgenden Ereignisse innerhalb von drei Monaten vor Screening: i. Ausgeprägte / unverhüllte Hämoptyse oder Hämaturie ii. Aktive Magen-Darm-Blutungen oder Geschwüre iii. Schwere Verletzung oder Operation 18. Thromboserisiko a. Bekannte erbliche Veranlagung für Thrombosen b. Krankengeschichte thrombotischer Ereignisse (einschließlich Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken) innerhalb der letzten zwölf Monate vor Screening (Visite 1) 19. Chirurgische Eingriffe, die während des Versuchszeitraums geplant sind 20. Gerinnungsstörung 21. Unkontrollierte systemische arterielle Hypertonie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 92 Studienzentren in 25 Ländern: Nord-, Mittel- und Südamerika, Afrika, Australien, Asien und Europa

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Visite 1: Screening Visite 2: Therapiestart, Einnahme der Studienmedikation für 52 Wochen **Nintedanib** 50 mg qd Einnahme (oral), täglich am Morgen; die Dosis wurde mit der Kapseln am Morgen verabreicht 50 mg bid Einnahme (oral), täglich im Intervall von 12 h 100 mg bid Einnahme (oral), täglich im Intervall von 12 h 150 mg bid Einnahme (oral), täglich im Intervall von 12 h **Placebo** Einnahme (oral), täglich im Intervall von 12 h Alle Patienten nahmen pro Dosis die gleiche Anzahl an Kapseln ein. **Optionale Behandlungsphase:** Nach 52 Wochen (nach Visite 9) bis jeder erfasste Patient, der für eine Auswertung in Frage kommt, Visite 9 abgeschlossen hat oder abgeschlossen hätte. Patienten, die während der 52 Wochen Placebo erhielten, wechselten verblindet auf 50 mg qd Nintedanib. Die mögliche Behandlungsdauer kann zwischen zwölf und 42 Monate betragen. Follow up: 14 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 Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Ziel: Das Hauptziel der Studie besteht darin, nachzuweisen, ob mindestens eine Dosierungsstrategie bei Patienten mit IPF hinsichtlich der Verlangsamung des Rückgangs der FVC dem Placebo überlegen ist. **Primärer Endpunkt:** • Abnahme der FVC (ml/Jahr) **Sekundäre Endpunkte:** Die Veränderung der FVC nach sechs Monaten, zwölf Monaten und ≥12 Monanten Behandlung: • Veränderung der FVC (% des Sollwertes) vom Ausgangswert • Veränderung der absoluten FVC vom Ausgangswert • Prozentuale Veränderung der absoluten FVC vom Ausgangswert • Prozentuale Veränderung der FVC vom Ausgangswert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung der FVC vom Ausgangswert: o Zunahme um >10% (oder 200 ml) o Abnahme um >10% (oder 200 ml) o Änderung innerhalb von ≤10% UND ≤200 ml • Gesamtüberleben nach sechs und zwölf Monanten • Veränderung der SpO_2 vom Ausgangswert: o Abnahme um >4% o Zunahme um >4% o Änderung innerhalb von ±4% • Veränderung vom PaO_2, $PaCO_2$ und $P(A\text{-}a)O_2$ vom Ausgangswert und nach zwölf Monanten: o Abnahme um >4 mmHg o Zunahme um >4 mmHg o Änderung innerhalb von ±4 mmHg • Veränderung der DL_{CO} vom Ausgangswert nach sechs und zwölf Monaten: o Abnahme um >15% oder >1 mmol/min/kPa o Zunahme um >15% oder >1 mmol/min/kPa o Veränderung innerhalb von ≤15% UND ≤1 mmol/min/kPa • 6-Minunten-Gehtest o Veränderung vom Ausgangswert in der zurückgelegten Gehstrecke (m) o Veränderung vom Ausgangswert der Dyspnoe Bewertung auf der Borg Skala • Veränderung des FEV1/FVC vom Ausgangswert nach drei, sechs und zwölf Monaten • Veränderung im Gesamtscore und den Domänen Scores des SGRQ vom Ausgangswert nach drei, sechs und zwölf Monaten • Veränderung in der MRC Dyspnoe Skala vom Ausgangswert nach drei, sechs und zwölf Monaten • Veränderung der Gesamtlungenkapazität vom Ausgangswert nach sechs und zwölf Monaten • Veränderung des Restvolumen vom Ausgangswert nach sechs und zwölf Monaten • Veränderung des Gesamtgasvolumens vom Ausgangswert nach sechs und zwölf Monaten • Veränderung der Vitalkapazität vom Ausgangswert nach sechs und zwölf Monaten • Veränderung der Einatmungskapazität vom Ausgangswert nach sechs und zwölf Monaten • Zeit bis zur ersten Exazerbation • Anzahl der Exazerbationen pro Patient und Jahr • Inzidenz der Exazerbationen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Tod aufgrund respiratorischer Ursache und ohne Lungentransplantation nach sechs und zwölf Monanten • Zeit bis zur Progression **Weitere Endpunkte** • Pharmakokinetische Endpunkte • Zeit bis zur ersten intermittierenden und/oder kontinuierlichen Sauerstoffzufuhr (definiert als ≥15h Sauerstoffzufuhr pro Tag) • Zusammengesetzter physiologischer Index • Biomarker • Sicherheitsendpunkte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde so berechnet, dass eine Aussagekraft von 80% erreicht wird, um einen Unterschied in der jährlichen FVC-Abnahme von 0,1 L zwischen der Behandlungsgruppe und der Placebo-Gruppe nachzuweisen. Zum Zeitpunkt der Konzeption der Studie lagen keine verlässlichen Informationen über die intraindividuelle (residuale) und interindividuelle (zufällige) Variabilität der Abnahmerate der FVC vor. Auch die Abbruchrate der Behandlung ließ sich nicht vorhersagen. Daher war es unmöglich, eine genaue Berechnung des erforderlichen Stichprobenumfangs vorzunehmen. Dennoch ging man davon aus, dass das vorgeschlagene Modell selbst bei Patienten, die weniger als 52 Wochen behandelt wurden, mindestens ebenso aussagekräftig sein sollte wie eine einfache ANOVA, bei der die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen verglichen wird. Die Berechnung des Stichprobenumfangs erfolgte anhand von 4000 mit SAS simulierten Versuchen unter Verwendung einer ANOVA und des zuvor beschriebenen geschlossenen Testverfahrens. Die Hypothese für den Unterschied im jährlichen Rückgang betrug 0,1 l zwischen den Gruppen bei einer geschätzten Standardabweichung von 0,2 l. Pro Arm waren 80 Patienten erforderlich, um eine Aussagekraft von 80% zu erreichen, um einen Unterschied von 0,1 l in der Veränderung der FVC gegenüber dem Ausgangswert nachzuweisen. Da das vorgeschlagene Modell fehlende Daten berücksichtigt und wahrscheinlich aussagekräftiger ist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		als eine einzelne ANOVA, wurden keine zusätzlichen Patienten rekrutiert, um Abbrüche auszugleichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant. **Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:** • Wenn der Patient seine Einwilligungserklärung zurückgezogen hat • Wenn die Entscheidung zu Rücktritt durch den Sponsor erfolgte Patienten, die die Studie abgebrochen haben, war es nicht gestattet erneut in die Studie aufgenommen zu werden. Das Ersetzen von Studienabbrecher war nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Jeder Patient wurde mithilfe des IVRS nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe zugeordnet, wobei jedem Patienten sofort eine entsprechende Medikamentennummer zugewiesen wurde. Die Medikamentennummer unterschied sich von der Patientennummer.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgt in einem 1:1:1:1:1 Schema.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte per Telefon mithilfe eines IVRS. Medikamentennummer und Patientennummer sind nicht identisch.
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 wurde durch den Sponsor erstellt. Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden mittels eines IVRS 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 Patienten wurden mittels eines IVRS randomisiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Medikament ist durch eine Medikamentennummer gekennzeichnet. Die Verpackung und die Kennzeichnung sind ansonsten identisch. Farbe, Größe und Form der Nintedanib- und Placebo-Kapseln sind nicht zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** Unter der Annahme, dass der Rückgang der FVC bei jedem Patienten im Verlauf der Studie linear verläuft, ist die FVCi(t) des Patienten eine einfache lineare Funktion der Zeit (t) von der ersten Einnahme des Medikaments bis zur letzten Messung unter der Behandlung. Geschlecht, Alter und Körpergröße, die üblicherweise als Prädiktoren für die FVC dienen, werden ebenfalls in das Modell einbezogen. Es wird die diagonale Varianz-Kovarianz-Matrix verwendet. Der Vergleich des mittleren jährlichen Rückgangs der FVC (ml) zwischen den Gruppen erfolgt anhand eines gemischten Regressionsmodells, in dem die FVCi (t) unter Berücksichtigung des Zeit × Behandlungseffekts (mittlerer jährlicher Rückgang im Behandlungsarm), des zufälligen Probandeneffekts (Probanden-Intercept) und des zufälligen Zeit × Probandeneffekts (probandenspezifischer jährlicher Rückgang) modelliert wird. Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen erfolgen anhand von Kontrasten, die auf Zeit × Behandlungseffekten basieren. **Sekundäre Endpunkte:** <u>FVC Veränderung vom Ausgangswert</u> Vor der Anpassung eines Varianzanalyse-Modells werden die Veränderungen berechnet, einschließlich der Behandlung fehlender Daten. Das Modell wird den Ausgangswert (%pred) als Kovariate sowie einen Zentrums-Effekt enthalten. Falls die Anzahl der Patienten pro Zentrum zu gering ist, werden die Zentren nach Ländern zusammengefasst und anstelle des Zentrums-Effekts wird ein Ländereffekt verwendet. Der Zentrums-Effekt wird als Zufallseffekt betrachtet. Der untersuchte Haupteffekt ist der Behandlungsarm. Der Unterschied zwischen den aktiven Armen und dem Placebo wird auf der Grundlage der entsprechenden Differenz der kleinsten Quadrate-Mittelwerte ermittelt. Jeder Vergleich wird bei α=5 % zweiseitig durchgeführt. <u>Gesamtüberleben und Time-To-Event</u> Nachdem jeder in die Auswertung einbezogene Patient entweder Visite 9 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hat, wird eine Überlebensanalyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Gesamtmortalität sowie Mortalität im Zusammenhang mit Atemwegserkrankungen) durchgeführt. Die Analysen der Time-to-Event-Endpunkte basieren auf zwei zusammenfassenden Statistiken: dem Risiko in jedem Behandlungsarm und seinem 95 %-KI, berechnet nach sechs Monaten, zwölf Monaten und 18 Monaten (sowie gegebenenfalls nach 24 Monaten), sowie dem Hazard Ratio im Vergleich zu Placebo. Die Schätzung und das KI für das Risiko werden auf der Grundlage der Kaplan-Meier-Schätzungen ermittelt. Die Varianzen werden nach der Greenwood-Formel berechnet. Die Konfidenzintervalle werden als KM est ± $z_{0,025}$ × SEG berechnet, wobei z_P den oberen p-Randpunkt der Standardnormalverteilung bezeichnet. Die Schätzung und das KI für die Hazard Ratio jedes Wirkstoffarms gegenüber Placebo werden unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells ermittelt. Die Hazard Ratios dienen dem Vergleich: • aller Wirkstoffarme gepoolt gegenüber Placebo, • jedes Wirkstoffarms, der eine signifikante Verbesserung der FVC gegenüber Placebo zeigt, • aller Wirkstoffarme, die eine signifikante Verbesserung der FVC zeigen, gepoolt gegenüber Placebo.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** • Asiatische Patienten vs. nicht-asiatische Patienten • Emphysem vs. kein Emphysem zum Ausgangswert • Biopsie zum Ausgangswert vs. keine Biopsie zum Ausgangswert • Einnahme systemischer Kortikosteroide über einen ununterbrochenen Zeitraum von mindestens drei Monaten nach Randomisierung und vor dem Ende von Phase 1 vs. keine Einnahme • Hohe Körperoberfläche zum Ausgangswert vs. niedrige • Normalisierte BNP-Rate > ULN vs. ≤ ULN zum Ausgangswert • FVC (% des Sollwertes) > 90% vs. ≤ 90% zum Ausgangswert • UGT1A1-Polymorphismen
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) 432 b) 428 Placebo c) 83 Nintedanib 50 mg qd c) 85 Nintedanib 50 mg bid c) 86 Nintedanib 100 mg bid c) 85 Nintedanib 150 mg bid c) 84
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 48
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 14. September 2007 – 10. Juni 2010 Nachbeobachtung: 14 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.

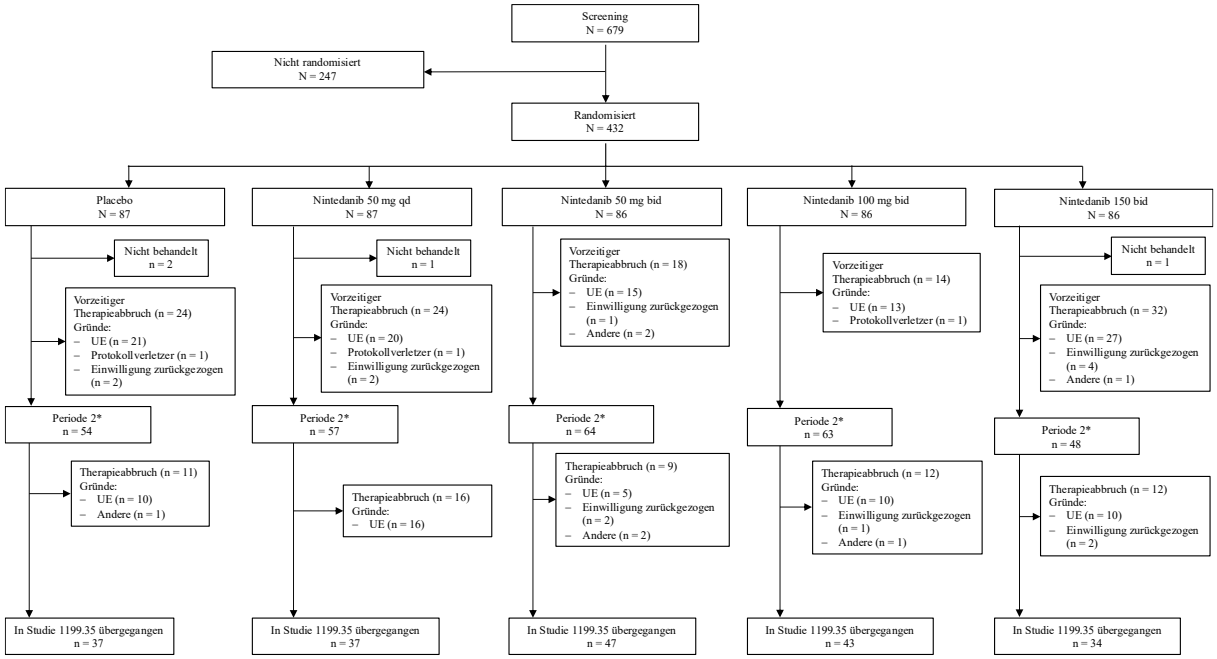


Abbildung 48: Patientenfluss Studie TOMORROW:
*: optionale Behandlungsphase

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 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIBRONEER®-IPF

Studie: FIBRONEER®-IPF

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trial Protocol	Clinical Trial Protocol
Trial Statistical Analysis Plan	Trial Statistical Analysis Plan
Clinical Trial Report	Clinical Trial Report

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 Studienebene 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 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INPULSIS®-1

Studie: INPULSIS®-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1199-0032	INPULSIS®-1 Studienbericht
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Protocol 1199-0032	INPULSIS®-1 CTP
Boehringer Ingelheim Trial Statistical Analysis Plan 1199-0032	INPULSIS®-1 TSAP
Richeldi 2014b Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Richeldi 2014

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 Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie verdeckt, sodass der Patient keine Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnte.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie verdeckt, sodass die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person keine Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnte

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 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 doppelblind durch den Prüfarzt. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich.

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 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 doppelblind durch den Prüfarzt. Zusätzlich wurden die Exazerbationen durch ein unabhängiges Bewertungskomitee anhand der Patientenakten beurteilt. 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:

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 VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind

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 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. Die Rücklaufquoten waren in den beiden Studienarmen vergleichbar. 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 doppelblind

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 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. Die Rücklaufquoten waren in den beiden Studienarmen vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INPULSIS®-2

Studie: INPULSIS®-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1199-0034	INPULSIS®-2 Studienbericht
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Protocol 1199-0034	INPULSIS®-2 CTP
Boehringer Ingelheim Trial Statistical Analysis Plan 1199-0034	INPULSIS®-2 TSAP
Richeldi 2014b Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Richeldi 2014

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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie verdeckt, sodass der Patient keine Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnte.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie verdeckt, sodass die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person keine Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnte.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 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 doppelblind durch den Prüfarzt. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich.

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 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 doppelblind durch den Prüfarzt. Zusätzlich wurden die Exazerbationen durch ein unabhängiges Bewertungskomitee anhand der Patientenakten beurteilt. 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:

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 VAS

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 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. Die Rücklaufquoten waren in den beiden Studienarmen vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamtraten UE und UE nach SOC und PT

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 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. Die Rücklaufquoten waren in den beiden Studienarmen vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1199.187

Studie: 1199.187

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1199-0187	1199.0187 Studienbericht
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Protocol 1199-0187	1199.0187 CTP
Boehringer Ingelheim Trial Statistical Analysis Plan 1199-0187	1199.0187 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:

Interactive Response Technology (IRT)

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 Gruppenzuteilung blieb während der gesamten für die Nutzenbewertung relevanten Phase der Studie (kontrollierte Phase) verdeckt, sodass der Patient keine Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnte

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie verdeckt, sodass die behandelnde Person keine Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnte

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 Studie. Randomisierung und Verblindung wurden adäquat durchgeführt und über den gesamten kontrollierten 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 doppelblind durch den Prüfarzt. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich

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 Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten kontrollierten 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 doppelblind durch den Prüfarzt. Zusätzlich wurden die Exazerbationen durch ein unabhängiges Bewertungskomitee anhand der Patientenakten beurteilt. 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:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten kontrollierten 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 doppelblind.

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 Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten kontrollierten 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 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TOMORROW

Studie: TOMORROW

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1199.30	TOMORROW CTR
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Protocol 1199.30	TOMORROW CTP
Boehringer Ingelheim Trial Statistical Analysis Plan 1199.30	TOMORROW 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:

Interactive Voice Record System (IVRS)

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:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie verdeckt, sodass die Patientin oder der Patient keine Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnte.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie verdeckt, sodass der zu behandelnde Prüfarzt bzw. Prüfärztin keine Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnte.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 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 doppelblind. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich

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 Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten kontrollierten 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 doppelblind durch den Prüfarzt.

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 Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten kontrollierten 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 doppelblind.

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 Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten kontrollierten 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.

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: