

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

*Pirfenidon (Esbriet<sup>®</sup>)*

InterMune Deutschland GmbH

**Modul 4 A**

*leichte bis mittelschwere  
idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	13
4.2.1 Fragestellung.....	13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	13
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	14
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	14
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	14
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	15
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	16
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	16
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	17
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	17
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	18
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	19
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	20
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	20
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	21
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	22
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	23
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	23
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	24
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	26
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	28
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	30
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	31
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	31
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	34
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	34
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	35
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	35

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	35
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	35
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	36
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	36
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	39
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	39
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	39
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	40
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	41
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	41
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	42
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	42
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	42
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	43
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	43
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	43
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	44
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	44
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	45
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	45
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	45
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	46
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.....	47
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	115
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	115
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	115
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	115
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	115
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	117
4.7	Referenzliste.....	118
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>125</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>126</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>		<b>127</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>		<b>128</b>
<b>Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....</b>		<b>129</b>
<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>		<b>130</b>
<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>133</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	24
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	24
Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	27
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	29
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	31
Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	32
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	33
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	36
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	37
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	37
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	38
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	38
Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	40
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	41
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	41
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	43

Tabelle 4-22: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	46
Tabelle 4-23: Vergleich von Studiencharakteristika und Patientenpopulationen der InterMune und Shionogi Phase-3-Studien (Tabelle 2.7.3-17 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports).....	55
Tabelle 4-24: Durchschnittliche Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes im Vergleich zum Ausgangswert (Studien PIPF-004, PIPF-006, gepoolte Analyse von PIPF-004 und PIPF-006) .....	58
Tabelle 4-25: Kategoriale Auswertung der absoluten Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (Studien PIPF-004, PIPF-006, gepoolte Analyse PIPF-004 und PIPF-006; Tabelle 2.7.3-26 des Summary Clinical Efficacy Reports (Intermune 2010a)).....	59
Tabelle 4-26: Durchschnittliche Veränderung der VC in Woche 52 bei SP3 (Tabelle 2.7.3-34 des Summary Clinical Efficacy Reports).....	61
Tabelle 4-27: Meta-Analyse des primären Studienendpunkts in den Phase-3-Studien von InterMune und Shionogi (Tabelle 2.7.3-35 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports).....	65
Tabelle 4-28: Durchschnittliche Veränderung des FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in PIPF-004 und PIPF-006 in ‚behandlungsadhärenten Gruppe‘, (Tabelle 2.7.3-24 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports).....	66
Tabelle 4-29: Kategorische Beurteilung der absoluten Veränderung von Baseline bis Woche 72 des in Prozent vorhergesagten FVC in allen Behandlungsgruppen von PIPF-004 (alle randomisierten Patienten) - Tabelle 2.7.3-38 in der Summary Clinical Efficacy.....	67
Tabelle 4-30: Gesamtüberlebenszeit bei PIPF-004, PIPF-006 und der gepoolten Analyse von PIPF-004 und PIPF-006 (alle randomisierten Patienten) (Tabelle 2.7.3-30 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports) .....	69
Tabelle 4-31: Gesamtüberlebenszeit bei PIPF-004, PIPF-006 und der gepoolten Analyse von PIPF-004 und PIPF-006 (alles randomisierte Patienten): Todesfälle unter Behandlung (Tabelle 2.7.3-31 des des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports).....	71
Tabelle 4-32: Meta-Analyse des PFS bei den InterMune und Shionogi Phase 3 Studien (Tabelle 2.7.3-36 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports) .....	74
Tabelle 4-33: Veränderung der 6MWD zwischen Beginn und Woche 72 bei PIPF-004, PIPF-006 und der gepoolten Analyse (alles randomisierte Patienten) (Tabelle 2.7.3-29 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports) .....	80
Tabelle 4-34: Ergebnisse und Kategoriale Auswertung des SGRQ-I, Anzahl der Patienten, die eine klinisch relevante Veränderung des SGRQ-I Gesamtscores ( $\geq 4$ Punkte Abfall oder Tod) erleben (gepoolte Daten PIPF-004 und PIPF-006).....	84
Tabelle 4-35: Andere Baseline-Charakteristika von Patienten in den Studien PIPF-004 und Studie PIPF06 (alles randomisierte Patienten) (Tabelle 2.7.3-10 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports) .....	85
Tabelle 4-36: Verschlechterung der IPF in einer gepoolten Analyse (alle randomisierten Patienten) (Tabelle 2.7.3-48 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports).....	90
Tabelle 4-37: Hospitalisierungen wegen Atemwegserkrankungen, PIPF-004/PIPF-006 (Tabelle 14.3.2-15 der Studienberichte).....	91

Tabelle 4-38: Zusammenfassung der Nebenwirkungen aller randomisierter Patienten bei PIPF-004/006 (Tabelle 2.7.4-16 aus ‚Summary of Clinical Safety‘ (Intermune 2010c)).....	94
Tabelle 4-39: Disposition der Patienten in den Studien PIPF-002 und PIPF-012: Alle behandelten Patienten (Tabelle 2.7.3-18 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports).....	96
Tabelle 4-40: Auftreten leberspezifischer Nebenwirkungen in PIPF-004/006 (Tabelle 38 aus Pirfenidone Briefing Document, FDA).....	97
Tabelle 4-41: Gebräuchlichste Klassen von Begleitmedikation und gebräuchlichste von Patienten berichtete Begleitmedikation in jeder Behandlungsgruppe in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 (Alle randomisierten Patienten) (Tabelle 2.7.3-12 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports) .....	100
Tabelle 4-42: Demographische Charakteristika der Patienten in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 (alles randomisierte Patienten) (Tabelle 2.7.3-9 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports).....	104
Tabelle 4-43: Auswahlkriterien im Studienprotokoll für die Diagnose IPF bei PIPF-004 und PIPF-006 (Tabelle 2.7.3-2 aus SUMMARY OF CLINICAL EFFICACY) .....	108
Tabelle 4-44: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	114
Tabelle 4-45 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	128
Tabelle 4-46 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-47 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	131
Tabelle 4-48 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	134

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	26
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	34
Abbildung 3: Forest Plot –Pirfenidon vs. Placebo, Veränderungen der VC ab Therapiebeginn (Analyse 2.2 des Cochrane Reviews Spagnolo et al. 2010).....	63
Abbildung 4-4: Forest Plot Meta-Analyse der primären ‚Efficacy Outcome‘ Variablen in PIPF-004, PIPF-006 und SP3 (Abbildung 2.7.3.-12 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports) .....	64
Abbildung 4-5: Inzidenz und IPF-bezogene Todesfälle unter Behandlung. (Abbildung 2.5-5 des Clinical Overview) .....	70
Abbildung 4-6: HR für progressionsfreies Überleben (Abbildung 2.7.3-13 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports).....	73
Abbildung 4-7: Forest Plot Vergleich von 2 Pirfenidon vs. Placebo, Ergebnis: 2:1 PFS (Abbildung 3 des Cochrane Reviews Spagnolo et al. 2010).....	75
Abbildung 4-8: Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke über die Studienperiode in der gepoolten Analyse (alle randomisierten Patienten) (Abbildung 2.7.3-9 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports) .....	79
Abbildung 4-9: Photosensitive Reaktion oder Ausschlag nach Monaten bei randomisierten Patienten in der gepoolten Analyse (PIPF-004/006) (Abbildung 2.7.4-3 des ‚Summary of Clinical Safety‘ Dokuments, Intermune 2010c) .....	99
Abbildung 4-10: Subgruppen-Analyse der mittleren Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen zwischen Pirfenidon 2403 mg/Tag und Placebo in der durchschnittlichen Veränderung von Baseline bis Woche 72 in der gepoolten Analyse (Abb. 2.7.3-15 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports) .....	112

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MET	6-Minute-Exercise-Test (6-Minuten-Belastungs-Test)
6MWD	6-Minute-Walking-Distance (6-Minuten-Gehstrecke)
6MWT	6-Minute-Walking-Test (6-Minuten-Gehstrecke)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATS	American Thoracic Society (Amerikanische Thoraxgesellschaft)
BMI	Body Mass Index
c.a.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Europäische Zulassungsbehörde)
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRQ	Chronic Respiratory Questionnaires (Fragebogen zur Lebensqualität)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Kategorisierungskriterien für unerwünschte Ereignisse)
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLco	Diffusion capacity (Diffusionsvermögen des Kohlenmonoxids)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
ERS	European Respiratory Society (Europäische respiratorische Gesellschaft)
FDA	US Food and Drug Administration (Amerikanische Zulassungsbehörde)
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GGT	Gamma-Glutamyl Transpeptide
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Gradient A-a	Alveolar-arterial Gradient
HR	Hazard Ratio
HRCT	High Resolution (Hochauflösende) Computertomographie

HRQOL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IIP	Idiopathische Interstitielle Pneumonie
IPF	Idiopathische Pulmonale Fibrose
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KH-Tage	Krankenhaustage
m	Meter
mmHG	Millimeter-Quecksilbersäule, Torr
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimale klinisch relevante Veränderung)
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
MTC	Mixed Treatment Comparison
NAC	N-Acetylcystein
p	Probability-Value (Signifikanzwert)
PD	Pharmakodynamik
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PSUR	Periodic Safety Update Report (periodischer Sicherheitsbericht)
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
r <sup>2</sup>	Determinationskoeffizient / Testreabilität
RCT	Randomised Clinical Trials (Randomisierte Klinische Studien)
ROW	Rest of the World (Rest der Welt – ohne USA)
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form Health Survey (Fragebogen zur Lebensqualität)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	Saint George Respiratory Questionnaire (Fragebogen zur Lebensqualität)
SpO <sub>2</sub>	partielle Sauerstoffsättigung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (unter Behandlung auftretende

	unerwünschte Ereignisse)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UIP	Übliche Interstitielle Pneumonien
USA	United States of America (Vereinigten Staaten von Amerika)
VATS	Video-assistierte Thorakoskopie
VC	Vital Capacity (Vitalkapazität)
VerfO	Verfahrensordnung
Vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
WHO QoL	World Health Organization Quality of Life assessment (Fragebogen zur Lebensqualität)
z-Test	Statistischer Test

#### 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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

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

##### **Fragestellung**

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

##### **Datenquellen**

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

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

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

##### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

## 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.

### 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

*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.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

### 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.

*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.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

### 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).

#### 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 Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) 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 ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### 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-G):

##### 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 bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### **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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### **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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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 (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse 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 Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> 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 des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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 4.2.6.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.6.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### 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 (z. B. 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- bzw. 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 Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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 durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. 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. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

### **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:

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>12</sup> 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.

- 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)

#### **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**

###### **4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.*

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

*Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

*Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.*

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen*

*Literaturrecherche 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.*

*[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

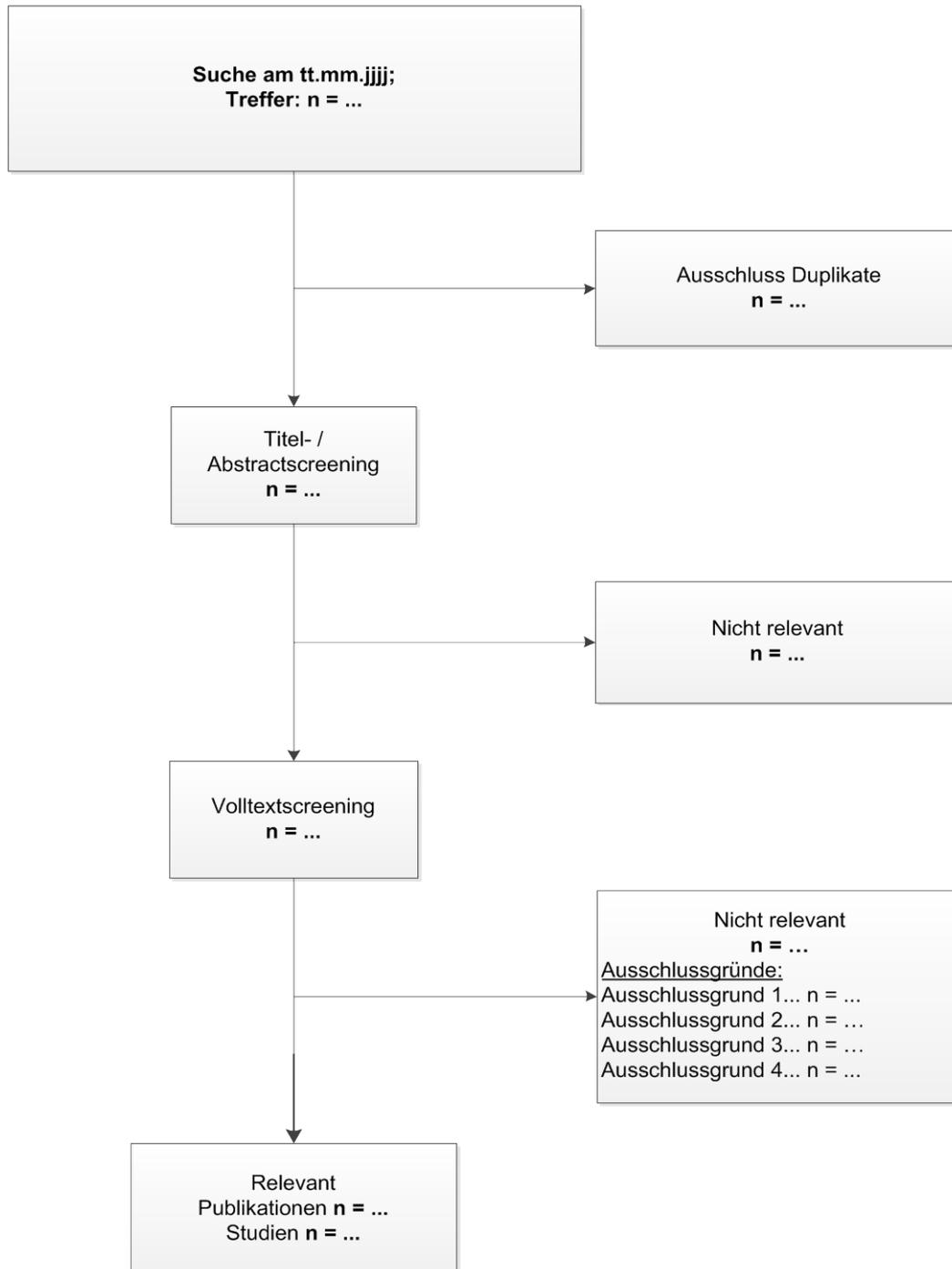


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die

Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt 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 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [Zitate], clinicalstudyresults.org [Zitate]	ja	nein

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

#### 4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 0 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. 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.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.  
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

#### 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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

---

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

---

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> ( <b>Zahl der randomisierten Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid  + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid  + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn  Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

### 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.

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 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 Meta-Analyse 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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 4.2.6.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

Tabelle 4-12: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

## &lt;Abbildung Meta-Analyse&gt;

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

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 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

**4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

## **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**

*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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### **4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### 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.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 3 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.

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

*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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

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 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 4.3.1.3.2.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### **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**

*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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

#### 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.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

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 4.3.1.3.2.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### **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**

*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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.*

*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.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 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.*

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

*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.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 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.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### **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.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

##### **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. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., 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 ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### **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 4-22: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>

#### **4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens**

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

*Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.*

Bei Esbriet<sup>®</sup> handelt es sich um das erste und einzige zugelassene Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments. (Europäisches Parlament 2000) §12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (Verfahrensordnung des G-BA, 12.02.2010) regelt die besonderen Anforderungen an das Dossier nach §35a SGB V für Arzneimittel für seltene Leiden (sog. Orphan Drugs) und beinhaltet, dass ‚der medizinische Zusatznutzen nach §35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V ... durch die Zulassung als belegt (gilt); Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.‘ Dagegen ist ‚das Ausmaß des Zusatznutzens ...für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht nachzuweisen‘ (§12 1. VerfO, gemäß §5 (7)). (G-BA 2011)

### Therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens

Die therapeutische Bedeutung des beträchtlichen Zusatznutzens ergibt sich aus der Tatsache, dass

- IPF eine chronisch schwächende und lebensbedrohliche seltene Erkrankung mit fortschreitenden Symptomen, schweren respiratorischen Störungen und verkürzter Lebenserwartung ist, deren Patienten dringend einer Therapie bedürfen.
- Pirfenidon die einzige zugelassene Therapie zur Behandlung des seltenen Leidens ‚leichte bis mittelschwere idiopathische pulmonale Fibrose‘ ist, die einen erheblichen therapeutischen Nutzen hat in Form
  - einer signifikanten Abschwächung des Verlustes der Lungenfunktion (gemessen als Abnahme des FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert),
  - eines Hinweises auf eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer,
  - einer signifikanten Verbesserung des ‚progressionsfreien Überlebens‘ (PFS), und
  - einer signifikant geringeren Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit (gemessen als 6-Minuten-Gehstrecke).
- es zur Behandlung der IPF keine andere wirksame oder zweckmäßige zugelassene Therapie gibt (vgl. auch EMA Anerkennung Orphan Drug Status von Pirfenidon.) (ATS/ERS 2011; EMA 2011b)

### Ausmaß des Zusatznutzens

Eine Behandlung mit Pirfenidon stellt für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) einen **beträchtlichen** Zusatznutzen dar.

Als Vergleichstherapie ist kein einzelnes pharmakologisches Therapieregime bestimmbar, da alle derzeit in Deutschland eingesetzten Therapieregime entweder keine Zulassung besitzen, oder laut der dargelegten Evidenz nicht als zweckmäßig eingestuft werden können. Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen stehen ebenfalls nicht zur Verfügung. Das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens ist deshalb gegenüber der Placebo-Therapie zu bestimmen, die auch in den Zulassungsstudien als Vergleichstherapie eingesetzt wurden.

Gemäß Nutzenverordnung liegt ein ‚**beträchtlicher** Zusatznutzen‘ vor, wenn gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens (= patientenrelevante therapeutische Effekt) erreicht wird, insbesondere:

- a) Abschwächung schwerwiegender Symptome.
- b) Moderate Verlängerung der Lebensdauer.
- c) Spürbare Linderung der Erkrankung.
- d) Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder
- e) bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen

**Daher wird im Folgenden auf jedes einzelne oben aufgeführte Kriterium a) bis e) eingegangen und nach der Einordnung des Kriteriums die Ergebnisse der klinischen Studien hierzu dargestellt. Da es bisher keine zugelassene wirksame Therapie gibt, ist das erste Teilkriterium ‚bisher nicht erreicht‘ auf jeden Fall erfüllt.**

#### **a) Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms Luftnot / Dyspnoe**

Luftnot oder Dyspnoe ist ohne Zweifel ein schwerwiegendes Symptom. Wie bereits in der Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Modul 3, Kapitel 3.2.1.) beschrieben, gehört dieses Symptom zu den formellen Nebenkriterien der Diagnose der IPF, nimmt also als Schlüsselsymptom eine herausragende Bedeutung ein. Eine Verminderung des Symptoms ‚Luftnot‘ oder ‚Dyspnoe‘ ist ein wesentliches erfülltes Kriterium der Einteilung in die Kategorie ‚Beträchtlicher Zusatznutzen‘, weil dies der geforderten Abschwächung schwerwiegender Symptome entspricht.

#### **Messung der Luftnot/Dyspnoe**

Tatsächlich gibt es für die Messung der Luftnot oder Dyspnoe keinen Goldstandard. (Hochgerner 2008) Es werden verschiedene Parameter der Lungenfunktion als Surrogate hinzugezogen, wie z.B. die Strömungsmaße ‚Peak flow‘, oder Volumenmaße wie das Einsekundenvolumen, die Vitalkapazität oder die forcierte Vitalkapazität FVC (engl. Forced Vital Capacity) und blutgasorientierte Werte (Diffusionskapazitäten der verschiedenen Blutgaswerte). Bei Volumen-reduzierenden Erkrankungen wie der ‚Idiopathischen

pulmonalen Fibrose‘ werden sinnvollerweise gemäß Leitlinie volumenorientierte Maße bevorzugt. Primär stellt also der FVC-Messwert [gemessen in l] einen direkten Messwert des schwerwiegenden Symptoms Luftnot/Dyspnoe dar. In dem Review von (du Bois 2010) wird FVC als ‚logical choice‘ (= logische Wahl) dargestellt, dass FVC zwar noch nicht ‚completely embraced ...as an acceptable stand-alone end point‘ (= vollständig akzeptiert ist als alleinstehender Endpunkt), dass FVC aber akzeptiert werden kann, wenn andere Indikatoren die Veränderung unterstützen (welches in diesem Dossier entsprechend dargestellt wird). Zum heutigen Zeitpunkt wird ein kombinierter Endpunkt mit klinischen, radiologischen und physiologischen Parametern empfohlen, während zum Zeitpunkt des vormaligen Konsensus von einer Studiendurchführung insgesamt abgeraten wurde aufgrund der schwierig und nur interdisziplinär zu stellenden Diagnose. (ATS/ERS 2000; ATS/ERS 2011) Nach Beratung mit der Zulassungsinstitution CHMP (Module 1.2 Annex 5.14 in Sektion 4.1.3 des Clinical Overviews) wurde mit der Behörde vereinbart, die ‚absolute Veränderung des erwarteten FVC zwischen Baseline und Woche 72‘ als primären Studienendpunkt zu untersuchen. Dazu kamen eine Reihe weiterer sekundärer und explorativer Studienendpunkte einschließlich weiterer symptomorientierter Parameter und die Gesamtsterblichkeit zu erheben. (InterMune 2010d) Auch wenn die Autoren der neuen ATS/ERS Empfehlungen (ATS/ERS 2011) den alleinigen absoluten FVC-Wert bei Studienausgang als Parameter mit unklarem Vorhersagewert eingruppierten (bestätigt in den InterMune-Studien durch die fehlende Möglichkeit einer Subgruppendifferenzierung durch den FVC-Ausgangswert), so ist doch vom gleichen Gremium die Veränderung des FVC (Verschlechterung des erwarteten FVC um größer gleich 5-10%) als wichtiger Vorhersageparameter hervorgehoben. Insofern wird die Bedeutung des FVC als physiologisches Veränderungsmaß bestätigt. (ATS/ERS 2011)

Dass Luftnot als schwerwiegendes Symptom im Mittelpunkt der Erkrankung steht und operationalisiert werden muss, hat sowohl aus Sicht des Herstellers als auch der Zulassungsbehörden zur Festlegung der Veränderung des Lungenfunktionsparameters FVC als primären Studienendpunkt geführt. Auch die in Japan durchgeführte Phase-3-Studie des Herstellers Shionogi, SP3, ist aufgrund der Festlegung des primären Endpunkts ‚Prozent Veränderung des erwarteten FVC‘ der Zulassungsbehörden EMA und FDA dahingehend verändert worden, dass die Veränderung der Vitalkapazität (VC) von einem sekundären zu einem primären Endpunkt aufgewertet wurde. Der Parameter ‚absolute Veränderung des erwarteten prozentualen FVC‘ ist seitens des Herstellers und der Zulassungsbehörden auch

deshalb festgelegt worden, weil er weitreichend in der Praxis genutzt wird und vergleichsweise einfach eine Monitorierung des Verlaufs der Krankheit erlaubt. Viele Studien haben sehr konsistent gezeigt, dass ein Abfall des FVC mit einer Verschlechterung anderer wichtiger klinischer Parameter, wie reduziertem Vermögen zum Gasaustausch und retikulären Verschattungen (engl. opacities) im radiologischen Befund, sowie einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko eng korreliert. (ATS/ERS 2011) Dieses wird auch durch die Empfehlung der ATS/ERS aus 2011 so wiedergegeben, die explizit einen zusammengesetzten Parameter aus FVC und DLco für die Messung der Krankheitsprogression empfiehlt. Genau diese beiden Parameter sind zusammen mit der Abnahme der Todesfälle als ‚progressionsfreies Überleben‘ definiert und werden als weiterer wichtiger Endpunkt unter b) ‚Moderate Verlängerung der Lebensdauer‘ dargestellt.

### **Enge Korrelation zwischen Abfall des Parameters FVC und Sterblichkeitsrisiko**

Angesichts des inkonsistenten und nicht absehbaren Verlaufs einer IPF kommt prognostischen Faktoren insbesondere in den Anfangsstadien der Erkrankung eine besondere Bedeutung zu. Als Faktoren, die mit einer kürzeren Überlebenszeit von IPF-Patienten assoziiert wurden, deren prognostischer Wert laut ATS-Empfehlung aber als unklar eingestuft wurden, wurden bisher identifiziert (ATS/ERS 2011; Caminati et al. 2009):

- Höheres Alter.
- Männliches Geschlecht.
- Rauchen (Anzahl der gerauchten „Packungsjahre“ war assoziiert mit Erhöhung des Mortalitätsrisikos (King, Jr. et al. 2001)).
- Reduziertes Diffusionsvermögen des Kohlenmonoxids (DLCO).
- Höherer Schweregrad der Fibrose in der hochauflösenden Computertomographie.
- Anzahl der Fibroblasten-Ansammlungen in der Histopathologie

Dagegen sind longitudinale Veränderungen der physiologischen Parameter laut ATS klare Prädiktoren einer Mortalität bei IPF. (ATS/ERS 2011)

- Abfall der forcierten Vitalkapazität (Reduktion um  $\geq 10\%$  nach 6 oder 12 Monaten). (King, Jr. et al. 2005; Latsi et al. 2003)
- akute Verschlimmerung der IPF (akute Exazerbationen, akute respiratorische Verschlechterung, die aber nur 5%-10% aller Patienten betrifft). (Azuma et al. 2005; Collard et al. 2007)
- Ein Verringerung der 6-Minuten Gehstrecke um mehr als 50 m. (du Bois et al. 2011)

Trotz der oben genannten aktuellen Diskussion der ATS und ERS zur Einordnung des Parameters FVC ist der ‚Abfall des erwarteten FVC um mehr als 10%-Punkte‘ aus der Vielzahl der Untersuchungen als Prädiktor der Gesamtsterblichkeit (‚overall survival‘) longitudinal validiert. Aktuelle Studien zeigen, dass eine Verschlechterung der forcierten Vitalkapazität (FVC) um mindestens 10%-Punkte in einem Follow-up Zeitraum von sechs Monaten ein relevanter Prädiktor für Mortalität ist. Tritt diese Verschlechterung des FVC ein, steigt die Mortalität um bis zu einem Faktor von 4,8 an, wobei die Zahl in den einzelnen Studien etwas variiert. (Collard et al. 2007; Flaherty et al. 2003; Jegal et al. 2005; King, Jr. et al. 2005; Latsi et al. 2003; Zappala et al. 2010)

In einer retrospektiven Untersuchung an 80 Patienten mit UIP wurde eine Abnahme der FVC  $> 10\%$  über sechs Monate mit einem 2-fachen Anstieg der Mortalität in dem anschließenden 6-Monats-Zeitraum in Verbindung gebracht (Hazard Ratio [HR] 2,06, 95% Konfidenzintervall [CI], 1,09 bis 3,89,  $p=0,03$ ), adjustiert nach Ausgangswert des FVC, Raucherstatus, Geschlecht und die Zeit seit Auftreten der Symptome. Nach 12 Monaten lag der Wert für die HR (Tod von Patienten mit  $>10\%$  Rückgang in Prozent des erwarteten FVC) bei 1,70 (95% CI, 0,76 bis 3,81,  $p=0,20$ ). (Flaherty et al. 2003)

Collard et al. 2003 bewerteten retrospektiv Veränderungen in klinischen und physiologischen Variablen als Prädiktoren für das Überleben von 81 Patienten mit durch Biopsie gesicherter IPF. Nach sechs Monaten zeigte ein Anstieg der prozentual erwarteten FVC von  $\geq 10\%$  eine

deutlich schlechtere Prognose, mit 5-Jahres-Überlebensraten von 18% bis 22% (je nach Raucherstatus) verglichen mit 41% bis 46% bei denen mit einem stabilen FVC-Wert.

In einer retrospektiven Untersuchung an 179 Patienten mit fibrotischer interstitieller Pneumonie (UIP / IPF 131; unspezifische interstitielle Pneumonie 48), war eine Veränderung des prozentualen erwarteten FVC (Anstieg von  $> 10\%$ , keine Veränderung, Abnahme von  $>10\%$ ) ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben nach sechs Monaten ( $p < 0,001$ ) und hatte einen stärkeren prognostischen Wert als jede andere Messung der Lungenfunktion. (Jegal et al. 2005)

(King, Jr. et al. 2005) zeigten bei 168 IPF Patienten in einer großen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, dass eine Abnahme des erwarteten prozentualen FVC-Wertes von  $\geq 10\%$  ein 2,4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko nach einem Jahr nach sich zog. Du Bois et al. (2011) zeigten bei 822 IPF Patienten in einer großen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, dass eine Abnahme des erwarteten prozentualen FVC-Wertes von  $\geq 10\%$  in 24 Wochen ein 4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko nach einem Jahr nach sich zog (HR 4,27; 95% CI 2,57 – 7,10;  $p < 0,001$ ).

Andere physiologische Parameter weisen keine gleichrangige Eignung als mögliche primäre Endpunkte auf. Dies schließt insbesondere die alleinige Verwendung des Parameters DLco oder des Gradienten A-a ein, die beide von der ATS/ERS als potentiell nützlich, aber weniger verlässlich zur Beurteilung des klinischen Verlaufs identifiziert wurden. Andere Parameter wie histopathologische Untersuchungen oder Serum- und Biomarker liefern derzeit keine verlässlichen Anhaltspunkte für die Krankheitsprogression. Ebenso wird von zusammengesetzten Bewertungssystemen (Composite Scoring Systems) abgeraten. (ATS/ERS 2011) HRCT Scans sind aus Gründen der Machbarkeit nur in einer Studie (PIPF-006) als sekundärer Wirksamkeitsparameter mitgeführt worden und stehen somit nur für eine vergleichsweise kleine Gruppe zur Verfügung.

**Der Parameter ‚Abfall des erwarteten FVC um mehr als 10%-Punkte‘ ist ein Indikator für einen klinisch relevanten irreversiblen Verlust des funktionalen Lungengewebes. (Collard et al. 2003; Ley et al. 2011; Zappala et al. 2010) Auf der Grundlage der publizierten Daten ist er als ein Prädiktor für die Gesamtsterblichkeit (‚overall survival‘) anzusehen. Es existiert eine enge Korrelation zwischen Abfall des Parameters FVC um mehr als 10% und Sterblichkeitsrisiko.**

**Nutzung des Kriteriums ‚Verschlechterung des erwarteten anteiligen FVC‘ als Teil des zusammengesetzten Endpunkts ‚progression free survival, (= progressionsfreies Überleben, PFS)**

Die Empfehlung der Autoren der neuen ATS/ERS Empfehlungen benennen als ‚state-of-the-art‘, unter Anerkennung der besonderen Herausforderungen der Definition und Diagnose der IPF und der Schwierigkeit der Identifikation multivariater Vorhersagemodelle, dass die Kombination mehrerer physiologischer Endpunkte - explizit werden FVC und DLco genannt - sich als nützlich bei der Messung der Krankheitsprogression erweisen können. Der Hersteller InterMune hat dieser Erkenntnis schon im Vorfeld dadurch Rechnung getragen, dass die absolute Verschlechterung des erwarteten FVC um größer gleich 10% und der Abfall der Diffusionskapazität DLco um größer gleich 15% als kombinierter Endpunkt zusammen mit dem Parameter ‚Tod‘ als sekundärer Wirksamkeitsparameter definiert worden sind. Insofern werden auch die neuen ATS/ERS 2011 Empfehlungen bereits voll in den Studien reflektiert, und die von dem Expertengremium der ATS/ERS-Empfehlung intendierten Analysen der zusammengesetzten Endpunkte können mit dem umfangreichen Datensatz der vorgelegten Zulassungsstudien durchgeführt werden bzw. liegen als Studienresultate bereits direkt vor. (ATS/ERS 2011)

Um die nachfolgende Studienergebnisse besser einordnen zu können, seien in der nachfolgenden Tabelle 4-23 die Patientenpopulationen der drei randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-3-Studien mit Pirfenidon in Patienten mit IPF im Hinblick auf Baseline-Charakteristika und Studiendurchführung vorgestellt (PIPF-004, PIPF-006 und SP3).

Tabelle 4-23: Vergleich von Studiencharakteristika und Patientenpopulationen der InterMune und Shiongi Phase-3-Studien (Tabelle 2.7.3-17 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

	PIPF-004	PIPF-006	SP3
<b>Studien Termine</b>	14. Juli 2006- 07. November 2008	27. April 2006- 31. Oktober 2008	13. Juli 2004- 30. August 2006
<b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten</b>	435 Patienten Pirfenidon 2403 mg/Tag, N=174 Pirfenidon 1197 mg/Tag, N=87 Placebo, N=174	344 Patienten Pirfenidon 2403 mg/Tag, N=171  Placebo, N = 173	275 Patienten Pirfenidon 1800 mg/Tag, N=110 Pirfenidon 1200 mg/Tag, N=56 Placebo, N=109
<b>vorzeitiger Abbruch der Einnahme der Studienmedikation</b>	19,8% Pirfenidon 2403 mg/Tag, 21,8% Pirfenidon 1197 mg/Tag, 19,5% Placebo, 17,8%	18,9% Pirfenidon 2403 mg/Tag, 19,9%  Placebo, 17,9%	34,2% Pirfenidon 1800 mg/Tag, 38,2% Pirfenidon 1200 mg/Tag, 28,6% Placebo, 33,0%
<b>Männer</b>	71,5%	71,8%	79,8%
<b>Durchschnittliches Alter (Jahre)</b>	66,4	66,9	63,9 bis 65,4
<b>Durchschnittliches Gewicht (kg)</b>	84,4 bis 86,7	88,8 bis 90,1	62,7 bis 64,1
<b>Aktuell Raucher</b>	4,6%	2,3%	10,5%
<b>Abstand &lt;1 Jahr seit der IPF Diagnose</b>	Pirfenidon 2403 mg/Tag, 47,7% Placebo, 46,5%	Pirfenidon 2403 mg/Tag, 58,4% Placebo, 62,2%	Pirfenidon 1800 mg/Tag, 35,2% Placebo, 39,4%
<b>Durchschnittliche in Prozent vorhergesagten FVC/VC<sup>a</sup></b>	74,5% bis 76,4%	73,1% bis 74,9%	76,2% bis 79,1%
<b>Durchschnittliche in Prozent vorhergesagte CO-Diffusionskapazität (DLco)</b>	46,1% bis 47,2%	47,4% bis 47,8%	52,1% bis 55,2%
<b>Durchschnittliches A-a Gefälle (mm Hg)</b>	17,7	17,7	9,6 bis 11,3
<b>gleichzeitige Einnahme von Kortikosteroiden<sup>b,c</sup></b>	Alle: 26,2% Unzulässig: 10,1%	Alle: 26,7% Unzulässig: 8,4%	4,8 bis 12,8% <sup>d</sup>

Die Auswahl der durchschnittlichen Werte in jeder Behandlungsgruppe ist vorgegeben durch mehrere Parameter

a SP3 misst VC während PIPF-004 und PIPF-006 die FVC messen

b In SP3 war es Patienten gestattet ≤ 10 mg Prednisolon oder äquivalente Medikation einzunehmen, wenn sie es bereits bei Studieneintritt erhielten. Ein Neubeginn einer systemischen Kortikosteroid-Begleitmedikation war nicht erlaubt.

c In PIPF-004 und PIPF-006, war die Gabe von Kortikosteroiden für Patienten mit IPF unter bestimmten Umständen gestattet,

d Enthält die Einnahme von Prednison oder Prednisolon

### **Zusammenfassende Beschreibung der Studienergebnisse für FVC als Maß des Symptoms Luftnot/Dyspnoe**

Die nachfolgenden Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25 führen die beiden in Bezug auf die Patientengruppen identischen multizentrischen, randomisierten doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien (PIPF-004 und PIPF-006) auf, die die klinische Wirksamkeit von Pirfenidon bei Patienten mit IPF untersuchten. Diese beiden Studien wurden von InterMune als Sponsor durchgeführt. Die dritte Phase-3-Studie des japanischen Herstellers Shionogi hat als finalen primären Endpunkt die absolute Veränderung der erwarteten Vitalkapazität, und wird, wo immer möglich, als zusätzliche Referenz und Datenquelle mit hinzugezogen und diskutiert.

Zwischen den beiden Studien PIPF-004 und PIPF-006 (InterMune 2009a; InterMune 2009b) gibt es insgesamt vier Unterschiede in dem Ausgangsdesign:

- PIPF-004 verfügte über einen ‚low-dose‘ Behandlungs-Arm, in dem die Patienten 1197 mg/Tag Pirfenidon erhielten;
- PIPF-006 verfügte über nur zwei Dosisgruppen (Pirfenidon 2403 mg/Tag und Placebo).
- PIPF-004 (nicht aber PIPF-006) nutzte Plasmaproben für pharmakokinetische Untersuchungen (PK) und pharmakokinetisch/pharmakodynamische Untersuchungen (PD).
- In PIPF-006 (nicht aber PIPF-004) wurde eine High-Resolution-Computertomographie (HRCT) zu Studienbeginn (Baseline) und in Woche 72 durchgeführt, um Veränderungen der Lungenfibrose radiologisch zu erfassen, während in PIPF-004 diese Erhebung nur zur Baseline erfolgte.

In Studie PIPF-004 wurde der primäre Endpunkt (Veränderung der forcierten Vitalkapazität in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert) erreicht. Die tägliche Gabe von 2403 mg Pirfenidon führte zu einer signifikanten Reduktion der mittleren Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zu Placebo (-8.0% vs. -12.4%; 35% relative Differenz;  $p = 0,001$ ). Eine signifikante Reduktion der

mittleren Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes wurde auch nach den Wochen 24, 36, 48 und 60 beobachtet. (Tabelle 4-24)

In PIPF-006 war die Reduktion der mittleren Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen zwischen der Pirfenidon- und Placebo-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,501$ ). Jedoch zeigte sich ein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zugunsten der Pirfenidongruppe nach 12, 24, 36 und 48 Wochen im Vergleich zu Placebo. (Tabelle 4-24)

Die Analyse der gepoolten Studien PIPF-004 und PIPF-006 zeigten für den primären Endpunkt ebenfalls einen signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Pirfenidon nach 72 Wochen (Pirfenidon vs. Placebo: -8,5% vs. 11,0%;  $p = 0,005$ ).

Die Behandlung mit 2403 mg Pirfenidon täglich war auch mit einer deutlichen Reduktion der mittleren Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes zu früheren Zeitpunkten verbunden. (Tabelle 4-24)

Tabelle 4-24: Durchschnittliche Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes im Vergleich zum Ausgangswert (Studien PIPF-004, PIPF-006, gepoolte Analyse von PIPF-004 und PIPF-006)

Woche	Durchschnittliche Veränderung der FVC		Absolute Differenz	relative Differenz	p-Wert <sup>3</sup>
	Pirfenidon 2403 mg/Tag	Placebo			
<b>PIPF-004 (Pirfenidon N=174, Placebo N=174)</b>					
12	-1,2%	-2,7%	1,4%	53,5%	0,061
24	-1,4%	-3,9%	2,5%	65,2%	0,014
36	-2,6%	-7,2%	4,6%	63,7%	<0,001
48	4,4%	-9,2%	4,8%	52,3%	<0,001
60	-6,6%	-10,7%	4,1%	38,3%	<0,001
72	-8,0%	-12,4%	4,4%	35,3%	0,001
<b>PIPF-006 (Pirfenidon N=171, Placebo N=173)</b>					
12	-1,5%	-1,1%	-0,4%	-31,5%	0,021
24	-1,7%	-4,5%	2,8%	62,1%	<0,001
36	-2,5%	-4,9%	2,4%	48,2%	0,011
48	-5,0%	-6,9%	1,9%	27,3%	0,005
60	-7,4%	-8,0%	0,6%	7,6%	0,172
72	-9,0%	-9,6%	0,6%	6,5%	0,501
<b>PIPF-004 / PIPF-006 (Pirfenidon N=345, Placebo N=347)</b>					
12	-1,3%	-1,9%	0,5%	28,5%	0,003
24	-1,5%	-4,2%	2,7%	63,6%	<0,001
36	-2,6%	-6,1%	3,5%	57,5%	<0,001
48	-4,7%	-8,0%	3,3%	41,6%	<0,001
60	-7,0%	-9,4%	2,4%	25,1%	<0,001
72	-8,5%	-11,0%	2,5%	22,8%	0,005

Die Ergebnisse für den primären Studienendpunkt sind grau unterlegt.

Die kategoriale Auswertung der absoluten Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert war als sekundärer Studienendpunkt vordefiniert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-25 aufgeführt.

Tabelle 4-25: Kategoriale Auswertung der absoluten Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (Studien PIPF-004, PIPF-006, gepoolte Analyse PIPF-004 und PIPF-006; Tabelle 2.7.3-26 des Summary Clinical Efficacy Reports (Intermune 2010a))

	Veränderung vom Beginn bis zur Woche 72				
	starker Rückgang von $\geq 20\%$ oder Tod oder Lungentransplantation	mäßiger Rückgang von $< 20\%$ aber $\geq 10\%$	leichter Rückgang von $< 10\%$ aber $\geq 0\%$	leichte Verbesserung von $> 0\%$ aber $< 10\%$	mäßige Verbesserung von $\geq 10\%$
<b>PIPF-004 (n [%])</b>					
Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=174)	14 (8,0%)	21 (12,1%)	97 (55,7%)	40 (23,0%)	2 (1,1%)
Placebo (N=174)	27 (15,5%)	33 (19,0%)	90 (51,7%)	24 (13,8%)	0
p-Wert	<0,001				
<b>PIPF-006 (n [%])</b>					
Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=171)	20 (11,7%)	19 (11,1%)	88 (51,55%)	41 (24,0%)	3 (1,8%)
Placebo (N=173)	23 (13,3%)	23 (13,3%)	89 (51,4%)	33 (19,1%)	5 (2,9%)
p-Wert	0,440				
<b>PIPF-004/PIPF-006 (n [%])</b>					
Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=345)	34 (9,9%)	40 (11,6%)	185 (53,6%)	81 (23,5%)	5 (1,4%)
Placebo (N=347)	50 (14,4%)	56 (16,1%)	179 (51,6%)	57 (16,4%)	5 (1,4%)
p-Wert	0,003				

Der Anteil von Patienten mit einer Abnahme der FVC von mehr als 10% betrug in Studie PIPF-004 in der Pirfenidon-Gruppe n=35 (20%) vs. n=60 (35%) in der Placebo-Gruppe (p=0,001). Für die Studie PIPF-006 war der Anteil von Patienten mit einer Abnahme der FVC von mehr als 10% in der Pirfenidon-Gruppe n=39 (22,8%) vs. n=46 (26,6%) in der Placebo-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich (p=0,440).

In der gepoolten Analyse der Studien PIPF-004/006 konnte gezeigt werden, dass die Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) nach 72 Wochen Behandlung mit Pirfenidon insgesamt bei Patienten unter Pirfenidon-Behandlung signifikant geringer war als bei den Patienten unter Placebo. Eine Abnahme des FVC von weniger als 10% bzw. eine leichte bis moderate Verbesserung zeigten n=271 (78,5%) der Patienten unter Pirfenidon vs. n=241 (69,4 %) der Patienten unter Placebo nach 72 Wochen. Eine Abnahme des FVC von 10% oder mehr (Schwellenwert für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko), Tod oder Lungentransplantation zeigten nach 72 Wochen n= 74 Patienten (21,5%) unter Pirfenidon vs. n=106 Patienten (30,5%) unter Placebo (p<0,003).

In einer dritten Phase-Studie (SP3; Shionogi) wurde die Gabe von Pirfenidon 1800 mg/Tag bzw. 1200 mg/Tag im Vergleich zu Placebo an insgesamt 275 Patienten in Japan über einen Zeitraum von 52 Wochen geprüft. (Die Tagesdosis von 1800 mg entspricht der gewichtsadaptierten Dosis von 2403 mg in den USA und europäischen Studien) Von 275 Patienten wurden 267 für die Analyse zur Wirksamkeit berücksichtigt (108: 1800 mg Pirfenidon/Tag, 55: mg Pirfenidon/Tag, 104: Placebo). Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Vitalkapazität (VC) in Woche 52.

Die Behandlung mit 1800 mg Pirfenidon täglich reduzierte signifikant die mittlere Abnahme der Vitalkapazität nach 52 Wochen verglichen mit Placebo (-0,09±0,02 l versus -0,16±0,02 l, p=0,042).

Tabelle 4-26: Durchschnittliche Veränderung der VC in Woche 52 bei SP3 (Tabelle 2.7.3-34 des Summary Clinical Efficacy Reports)

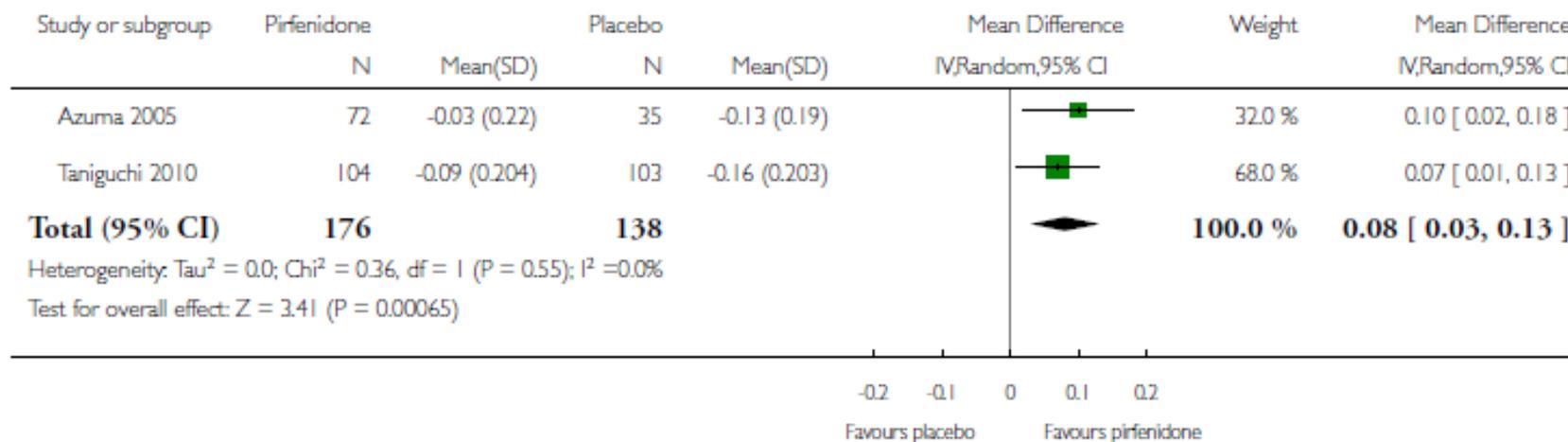
	Durchschnittliche VC ± SD (L)		p-Wert
	Pirfenidon 1800 mg/Tag	Placebo	
VC bei Therapiebeginn	2,40 ± 0,64	2,47 ± 0,70	-
adjustierte durchschnittliche Veränderung vom Beginn VC bis Woche 52	-0,09 ± 0,02	-0,16±0,02	0,042

Zudem gibt es Ergebnisse einer bereits im Jahr 2000 begonnenen, vom japanischen Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt primär designten Phase-2-Studie mit insgesamt 109 Patienten, von denen 73 Pirfenidon (Aufdosierung auf 1800mg/Tag in 2 Schritten) und 36 Placebo erhielten. (Azuma et al. 2005; Azuma 2010) Zugelassen waren Patienten mit ‚chronisch progressiver idiopathischer interstitieller Pneumonie‘, die damals im Wesentlichen der Diagnose IPF entsprach. Der primäre Studienendpunkt war der Abfall der Sauerstoffsättigung im 6MET. Wegen 5 Exazerbationsfällen ausschließlich in der Placebogruppe wurde die Studie vorzeitig beendet, den Empfehlungen des Data und Safety Monitoring Boards folgend. (Azuma 2010) Nach 9 Monaten betrug die Veränderung der Sauerstoffsättigung +0,4697% in der Pirfenidongruppe vs. -0,9355% in der Placebogruppe (p=0,0722). Für alle Fälle, die den 6MWT abgeschlossen haben, betrug die Veränderung der Sauerstoffsättigung 0,4600% in der Pirfenidongruppe vs. 1,5909% in der Placebogruppe (p=0,0305).

Zu beachten ist zusätzlich, dass die beiden japanischen Studien SP2 und SP3 die prozentuale Veränderung der erwarteten Vitalkapazität VC als Maß für die Lungenfunktion (definiert als die Volumenänderung der Lunge zwischen einer vollen Inspiration und einer maximalen Ausatmung) anstelle der forcierten Vitalkapazität FVC (modifiziertes Maß für die Vitalkapazität, bei deren Messung der Patient mit maximaler Geschwindigkeit und Anstrengung ausatmet) beinhaltete. Diese beiden Messparameter sollen bei restriktiven Lungenerkrankungen weitgehend vergleichbar sein. Entsprechend werden Daten der Auswertung der standardisierten Behandlungseffekte in den Zulassungsunterlagen von Intermune auch gemeinsam dargestellt (vgl. Abbildung 4-4), da Patienten mit einer signifikanten obstruktiven Lungenerkrankung aus den InterMune Studien ausgeschlossen waren. Dagegen ist bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen die VC aufgrund

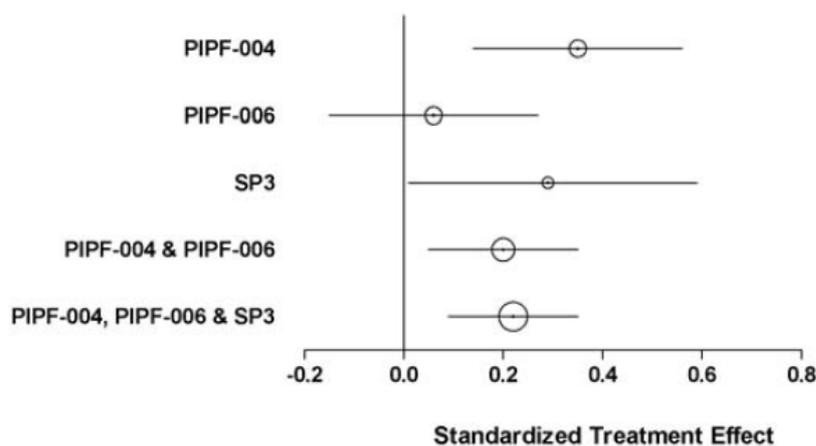
der dynamischen Kompression der Atemwege beim forcierten Manöver größer. In anderen Auswertungen wie z.B. der Metaanalyse des Cochrane-Reviews (Spagnolo et al. 2010) wurden die beiden japanischen Studien SP2 und SP3 separat zusammengefasst. Die zusammenfassende Darstellung der Cochrane-Analyse der absoluten Veränderung der Vitalkapazität innerhalb eines Jahres zeigt der nachfolgende Forest Plot. (Spagnolo et al. 2010)

Abbildung 3: Forest Plot –Pirfenidon vs. Placebo, Veränderungen der VC ab Therapiebeginn (Analyse 2.2 des Cochrane Reviews Spagnolo et al. 2010)



Für die Zulassungseinreichung in Europa wurden die Ergebnisse aller Phase-3-Studien der Patienten mit einer Behandlungsdosis von 2403mg/Tag in einer Metaanalyse zusammen ausgewertet, und dann verglichen bzw. gemeinsam ausgewertet mit den Ergebnissen der japanischen Phase-3-Studie SP3 (1800 mg/Tag). Dabei zeigte sich folgendes signifikantes Ergebnis:

Abbildung 4-4: Forest Plot Meta-Analyse der primären ‚Efficacy Outcome‘ Variablen in PIPF-004, PIPF-006 und SP3 (Abbildung 2.7.3.-12 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)



Die Ergebnisse sind sehr konsistent. Die unteren Konfidenzgrenzen der gepoolten Daten sind deutlich von der ‚no effect‘-Linie abgegrenzt.

Die nachfolgende Ergebnistabelle (Tabelle 4-27) listet die Ergebnisse für den primären Studienendpunkt auf, getrennt nach den einzelnen Studien und eingesetzter Pirfenidon-Dosis.

Tabelle 4-27: Meta-Analyse des primären Studienendpunkts in den Phase-3-Studien von InterMune und Shionogi (Tabelle 2.7.3-35 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

Studie	Differenz der Veränderung von Beginn <sup>a</sup>	Standardabweichung <sup>b</sup>	standardisierter Behandlungseffekt <sup>c</sup>	95% Konfidenzintervall	p-Wert <sup>d</sup>
PIPF-004 2403 mg/Tag vs. Placebo	0,1	0,293	0,35	0,14-0,56	0,0013
PIPF-006 2403 mg/Tag vs. Placebo	0,02	0,361	0,06	-0,42	0,5925
SP3 1800 mg/Tag vs. Placebo	0,07	0,248	0,29	0,01-0,59	0,0405
PIPF-004 1197 mg/Tag vs. Placebo	0,05	0,286	0,17	-0,09-0,43	0,1929
SP3 1200 mg/Tag vs. Placebo	0,09	0,247	0,35	0,02-0,68	0,0388
PIPF-004 und PIPF-006 2403 mg/Tag kombiniert	---	---	0,2	0,05-0,35	0,0078
PIPF-004, PIPF- 006 (2403 mg/Tag) und SP3 (1800 mg/Tag) kombiniert	---	---	0,4	0,10-0,37	0,0009

a Differenz ist die Pirfenidon Veränderung vom Ausgangswert minus die Placebo Differenz vom Ausgangswert. Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert für PIPF-004 und PIPF-006 nach der Methode der kleinsten Quadrate der Rangveränderung; bei SP3 Differenz für VC von der Baseline bis Woche 52.

b gepoolte Standardabweichung.

c Standardisierter Behandlungseffekt für jede Studie ist die Differenz der Veränderung zwischen Baseline und von der gepoolten Standardabweichung.

d Zweiseitiger p-Wert von z-Test für den Behandlungseffekt.

Ein weiterer wichtiger im Studienprotokoll vordefinierter sekundärer Endpunkt in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 war die Veränderung des erwarteten prozentualen FVC in den

Patientensubgruppen ‘mit ausreichender Arzneimittleinnahme‘ (= ‘Treatment-adherent population‘). Die Subgruppe der Patienten mit ausreichender Arzneimittleinnahme umfasste alle Patienten, die während der 72 Wochen mindestens 80% der verordneten Behandlungsdosis erhielten. Mehr als 86% der Patienten in jeder Behandlungsgruppe und Studie gehörten zu diesen Patienten mit ausreichender Arzneimittleinnahme.

Die durchschnittliche Abnahme des FVC in Prozent des Sollwerts nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der behandlungs-adhärennten Gruppe war in allen Studien vergleichbar und zeigt den beträchtlichen Zusatznutzen der Pirfenidon-Behandlung. Die absolute Differenz der FVC-Veränderung zwischen den Behandlungsgruppen betrug 3,8%-Punkte in der PIPF-004-Studie und 2,8%-Punkte in der PIPF-006-Studie (nachfolgende Tabelle 4-28). In der PIPF-004-Studie war die FVC-Veränderung in der behandlungs-adhärennten Gruppe ähnlich derjenigen in den primären Wirksamkeits-Analyse aller randomisierter Patienten (absolute Differenz von 3,8% vs. 4,4% -Punkten siehe Tabelle 4-24). In der PIPF-006-Studie gab es jedoch einen größeren Unterschied zwischen der Auswertung der behandlungs-adhärennten Gruppe vs. der Ergebnisse aller randomisierter Patienten (absolute Differenz von 2,8% vs. 0,6%). Dies spricht dafür, dass einige Patienten ohne Arzneimittleinnahme die Ergebnisse im Sinne einer Nivellierung der Unterschiede beeinflusst haben.

Tabelle 4-28: Durchschnittliche Veränderung des FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in PIPF-004 und PIPF-006 in ‚behandlungs-adhärennten Gruppe‘, (Tabelle 2.7.3-24 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

Studie	Pirfenidon 2403 mg/Tag		Placebo		absolute Differenz	relative Differenz	p-Wert
	n	Durchschnittliche Veränderung vom Beginn bis Woche 72	n	Durchschnittliche Veränderung vom Beginn bis Woche 72			
<b>PIPF-004</b>	151	-6,80%	161	-10,60%	3,80%	36,00%	0,001
<b>PIPF-006</b>	152	-6,80%	162	-9,40%	2,80%	29,80%	0,172

In den Ergebnissen des Phase 3 Programms ist der Einfluss der Dosierung auf die Veränderung des Sollwertes des FVC nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert sichtbar. Tabelle 4-29 zeigt die Ergebnisse der kategorialen Auswertung der FVC-Veränderung in den zwei Dosierungsstärken. Der Anteil der Patienten mit einer moderaten oder starken Abnahme des FVC (in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert) entsprechend einer Abnahme von  $\geq 10\%$  ist in der Pirfenidon-1197 mg/Tag-Gruppe (26,4%) deutlich geringer als in der Placebo-Gruppe (34,5%). Die Pirfenidon-Behandlungsgruppe mit 2403 mg/Tag (20,1%) zeigt dagegen die kleinste Patientenzahl, für die ein derartiger Abfall der Lungenfunktion dokumentiert wurde. Diese Ergebnisse unterstreichen die dosisabhängige Wirkung der Pirfenidon-Behandlung.

Tabelle 4-29: Kategorische Beurteilung der absoluten Veränderung von Baseline bis Woche 72 des in Prozent vorhergesagten FVC in allen Behandlungsgruppen von PIPF-004 (alle randomisierten Patienten) - Tabelle 2.7.3-38 in der Summary Clinical Efficacy

	Anzahl der Patienten, n (%)		
	Pirfenidon 2403 mg/ Tag (N=174)	Pirfenidon 1197 mg/ Tag (N = 87)	Placebo (N=174)
<b>Veränderung von Baseline bis Woche 72<sup>a</sup></b>			
Starker Rückgang von $\geq 20\%$ oder Tod oder Lungentransplantation	14 (8,0%)	9 (10,3%)	27 (15,5%)
Moderater Rückgang von $< 20\%$ aber $\geq 10\%$	21 (12,1%)	14 (16,1%)	33 (19,0%)
Leichter Rückgang von $< 10\%$ aber $\geq 0\%$	97 (55,7%)	51 (58,6%)	90 (51,7%)
Leichte Verbesserung von $> 0\%$ aber $< 10\%$	40 (23,0%)	12 (13,8%)	24 (13,8%)
Moderate Verbesserung von $\geq 10\%$	2 (1,1%)	1 (1,1%)	0

<sup>a</sup> Fehlende Werte: Wenn der Patient bei einer Protokoll-spezifizierten Untersuchung am Leben war, wurde die Methode der kleinsten Quadrate genutzt. Wenn ein Patient am oder vor dem Protokoll-spezifischen Termin starb, wurde Null für die Bewertung eingetragen. Wenn ein Patient nicht früh genug randomisiert wurde, um eine spezielle Untersuchung am Ende der Studie zu haben, wurde keine Berechnung durchgeführt.

## Fazit

**Das Symptom Luftnot/Dyspnoe [gemessen als primärer Endpunkt in den gepoolten Daten der Zulassungsstudien von InterMune als Veränderung des FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert] wird unter Behandlung mit Pirfenidon signifikant abgeschwächt, die Bedingung ‚Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms‘ Luftnot/Dyspnoe wird folglich erfüllt.**

**b) Moderate Verlängerung der Lebensdauer**

Wie bereits in der Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Modul 3, Kapitel 3.2.1.) erwähnt, weist die IPF mit einer medianen Überlebenszeit von ca. 3 Jahren nach Diagnosestellung gleichzeitig die ungünstigste Prognose aller interstitieller Lungenerkrankungen auf.

Das Pirfenidon Forschungsprogramm von InterMune mit den Zulassungsbehörden nicht dafür ausgelegt, die Mortalität als primären oder sekundären Studienendpunkt zu untersuchen. Die Mortalität wurde als wichtigster Sicherheitsparameter definiert. In beiden Studien kamen in den einzelnen Behandlungsgruppe nur relativ wenige Todesfälle vor (<10% der Patienten).

**Daten zum Gesamtüberleben („Overall survival“)**

In der PIPF-004 Studie starben in der Pirfenidon-Gruppe (2403 mg/Tag) 11 (6,3%) der Patienten versus 17 Patienten (9,8%) in der Placebo-Gruppe. Die relative Risikoreduktion der Pirfenidon-Behandlung bezogen auf das Gesamtüberleben (Dosis 2403 mg/Tag) betrug ca. 39% im Vergleich zur Placebo-Gruppe (HR 0,61 [95% CI, 0,28 bis 1,29];  $p = 0,191$ ). Dagegen wurden in der PIPF-006 Studie für das Gesamtüberleben bei allen randomisierten Patienten ähnliche Verhältnisse im Pirfenidon-Arm versus Placebo-Arm gefunden. Es starben in der Pirfenidon-Gruppe (2403 mg/Tag) 16 (9,4%) der Patienten versus 17 Patienten (9,8%) in der Placebo-Gruppe. (HR 0,95 [95% CI, 0,48 to 1,87];  $p = 0,872$ ).

In einer gepoolten Überlebensanalyse für die Studien PIPF-004 und PIPF-006 lag die Mortalitätsrate aller randomisierter Patienten nach 78 Wochen in der Gruppe mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) bei 7,8% verglichen mit 9,8% in der Placebo-Gruppe (HR 0,77 [95%-KI 0,47–1,28],  $p = 0,315$ ).

Tabelle 4-30: Gesamtüberlebenszeit bei PIPF-004, PIPF-006 und der gepoolten Analyse von PIPF-004 und PIPF-006 (alle randomisierten Patienten) (Tabelle 2.7.3-30 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

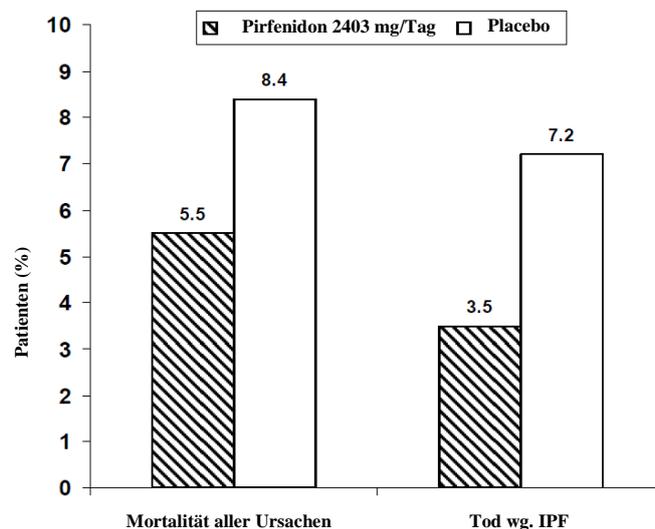
	PIP F-004		PIP F-006		PIP F-004/ PIP F-006	
	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=174)	Placebo (N=174)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=171)	Placebo (N=173)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=345)	Placebo (N=347)
Patienten Tod, n (%)	11 (6,3%)	17 (9,8%)	16 (9,4%)	17 (9,8%)	27 (7,8%)	34 (9,8%)
Patienten zensiert, n (%)	163 (93,7%)	157 (90,2%)	155 (90,6%)	156 (90,2%)	318 (92,2%)	313 (90,2%)
HR (95% CI) p-Wert	0,61 (0,28 - 1,29) 0,191		0,95 (0,48 - 1,87) 0,872		0,77 (0,47 - 1,28) 0,315	

In beiden Studien und in beiden Behandlungsgruppen war die Mehrzahl der Todesfälle bedingt durch die IPF. Es ist beachtenswert, dass die Zahl der Todesfälle (alle Ursachen) zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt ‚28 Tage nach letzter Studienmedikationseinnahme‘ konsistent niedriger in der Gruppe war, die mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) behandelt wurde. Dieses waren in der PIPF-004-Studie 10 Todesfälle in der Pirfenidon-Gruppe (5,7%) versus 14 Todesfälle (8,0%) in der Placebo-Gruppe (relative Risikoreduktion 39,1%). In der PIPF-006-Studie ereigneten sich 9 Todesfälle (5,3% der Patienten) in der Pirfenidon (2403 mg/Tag)-Gruppe und 15 Todesfälle (8,7% der Patienten) in der Placebo-Gruppe vor (relative Risikoreduktion 28,8%).

Todesfälle ‚unter Behandlung‘ wurden definiert als Todesfälle, die zwischen der ersten Dosisaufnahme nach Studienstart und bis 28 Tage nach der letzten Dosisaufnahme auftraten. Die Inzidenz der Todesfälle ‚unter Behandlung‘ (alle Ursachen) ist konsistent ca. 35% niedriger in der Pirfenidon Behandlungsgruppe (n=19, 5,5%, Dosis=2403 mg/Tag) als in der Placebo-Gruppe (n=29, 8,4%) (Tabelle 2.7.3-31 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports).

Die nachfolgende Abbildung 4-5 zeigt zusätzlich die Todesfälle ‚unter Behandlung‘ der gepoolten Analyse der Behandlungsgruppen, die aufgrund von IPF oder Versagen der Lungenfunktion (‘respiratory failure‘) auftraten. Die Inzidenz der als ‘IPF-related’ gewerteten Todesfälle war insgesamt in der Pirfenidon-Gruppe mit n=12 (3,5%), behandelt mit 2403 mg/Tag, um 52% niedriger als in der Placebo-Gruppe n=25 (7,2%). Die Reduktion der ‚Mortalität aufgrund aller Ursachen‘ (all-cause mortality), die im Zusammenhang mit Pirfenidon beobachtet werden kann, ist folglich durch die statistisch signifikante Reduktion der IPF-bedingten Sterblichkeit bedingt (Abbildung 4-5 sowie alle Zahlen in nachfolgender Tabelle 4-31).

Abbildung 4-5: Inzidenz und IPF-bezogene Todesfälle unter Behandlung. (Abbildung 2.5-5 des Clinical Overview)



Die nachfolgende Tabelle 4-31 zeigt alle Einzelzahlen der Auswertungen zur Gesamtüberlebenszeit. Bei den Patienten unter Behandlung mit Pirfenidon 2403 mg/Tag zeigt sich bei der IPF-bedingten Mortalität eine Abnahme des Mortalitätsrisikos von 52% versus Placebo (HR 0,48 [95% CI, 0,24 bis 0,95], p = 0,030).

Tabelle 4-31: Gesamtüberlebenszeit bei PIPF-004, PIPF-006 und der gepoolten Analyse von PIPF-004 und PIPF-006 (alles randomisierte Patienten): Todesfälle unter Behandlung (Tabelle 2.7.3-31 des des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

	PIPF-004		PIPF-006		PIPF-004/ PIPF-006	
	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=174)	Placebo (N=174)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=171)	Placebo (N=173)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=345)	Placebo (N=347)
<b>Gesamte Todesfälle unter Behandlung</b>						
Patienten Tod, n (%)	10 (5,7%)	14 (8,0%)	9 (5,3%)	15 (8,7%)	19 (5,5%)	29 (8,4%)
Patienten zensiert, n (%)	164 (94,3%)	160 (92,0%)	162 (94,7%)	158 (91,3%)	326 (94,5%)	318 (91,6%)
HR (95% CI) p-Wert	0,71 (0,31 bis 1,60) 0,404		0,59 (0,26 bis 1,36) 0,212		0,65 (0,36 bis 1,16) 0,141	
<b>IPF-bezogene Todesfälle unter Behandlung</b>						
Patienten Tod, n (%)	5 (2,9%)	11 (6,3%)	7(4,1%)	14 (8,1%)	12 (3,5%)	25 (7,2%)
Patienten zensiert, n (%)	169 (97,1%)	163 (93,7%)	164 (95,9%)	159 (91,9%)	333 (96,5%)	322 (92,8%)
HR (95% CI) p-Wert	0,45 (0,16 bis 1,30) 0,129		0,50 (0,20 bis 1,23) 0,121		0,48 (0,24 bis 0,95) 0,030	

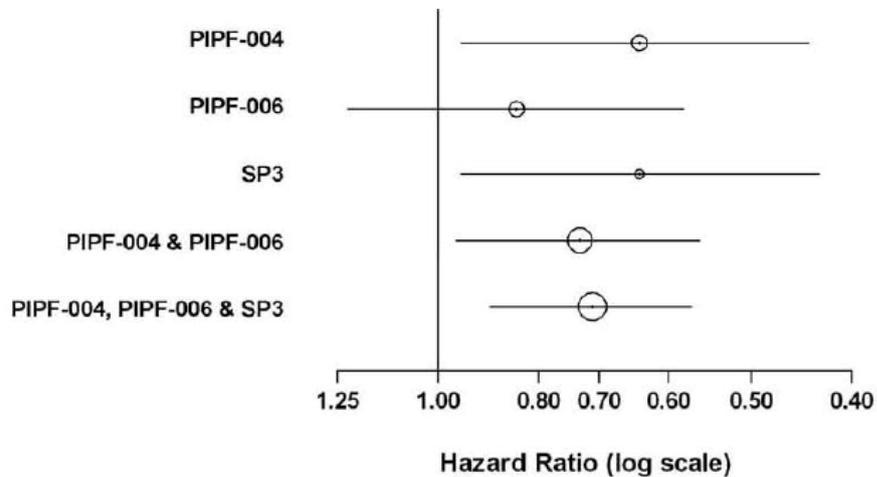
**Daten zum ‚Progressionsfreien Überleben‘ (engl.: *Progression free survival*)**

Eine gesonderte Validierungsstudie für den Endpunkt ‚Progressionsfreies Überleben‘ (Progression free survival = PFS) für das Indikationsgebiet IPF liegt nicht vor. Diese müsste in großen Kohortenstudien durchgeführt werden, die für seltene Krankheiten (Orphan diseases) viel schwieriger durchzuführen sind, und bisher leider nicht durchgeführt wurden. Gleichwohl gibt es aufgrund der spezifischen Natur der IPF als irreversible, chronisch progressive und lebensbedrohliche Erkrankung mit fortschreitender Symptomatik eine ‚augenscheinliche Validität‘ (‘face validity‘) des Zusammenhangs zwischen PFS und Gesamtsterblichkeit.

Darüber hinaus werden in den aktuellen ATS Empfehlungen explizit ein zusammengesetzter Parameter aus FVC und DLco für die Messung der Krankheitsprogression vorgeschlagen, die beide als kategoriale Variable in den Studien zusammen mit der Vermeidung des Todes als ‚progressionsfreies Überleben‘ definiert und gemessen wurden. Auch die Cochrane-Analyse von Spagnolo hat das ‚progression-free survival‘ als ‚primary outcome measures‘ (wichtiges Ergebnismaß) eingesetzt (Spagnolo et al. 2010)

Jede der drei Phase-3-Studien analysierte ‚progressionsfreies Überleben‘, wobei nur die beiden InterMune Studien PIPF-004 und PIPF-006 eine identische PFS-Definition aufweisen: Zeit bis zum Auftreten einer 10% Abnahme der erwarteten FVC, Zeit bis zur Abnahme einer 15% erwarteten Diffusionskapazität DLco, oder Tod. Die japanische Studie SP3 benutzte die Zeit bis zu einer 10% Abnahme der erwarteten Vitalkapazität (VC) oder Tod. Für jede Studie wurde der standardisierte Behandlungseffekt als Hazard Ratio (HR) zwischen den Pirfenidon- (2403 mg/Tag für PIPF-004 und PIPF-006, 1800 mg/Tag für SP3) und den Placebo-Gruppen bestimmt. Alle einzelnen Hazard Ratios sowie die gewichtete Gesamt-Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben (PFS) werden in der nachfolgenden Abbildung 4-6 als Forest Plot inklusive der 95% Konfidenzintervalle dargestellt.

Abbildung 4-6: HR für progressionsfreies Überleben (Abbildung 2.7.3-13 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)



Wie in diesem Forest Plot aller Phase-3-Zulassungsstudien zu erkennen ist, überlappen sich die Konfidenzintervalle aller drei Phase-3-Studien und sind zu Gunsten der Pirfenidontherapie. Die Hazard Ratio in der gepoolten Analyse beträgt 0,71 (95% CI, 0,57 bis 0,89,  $p=0,0026$ ), was einer 29%igen Zunahme der Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens entspricht.

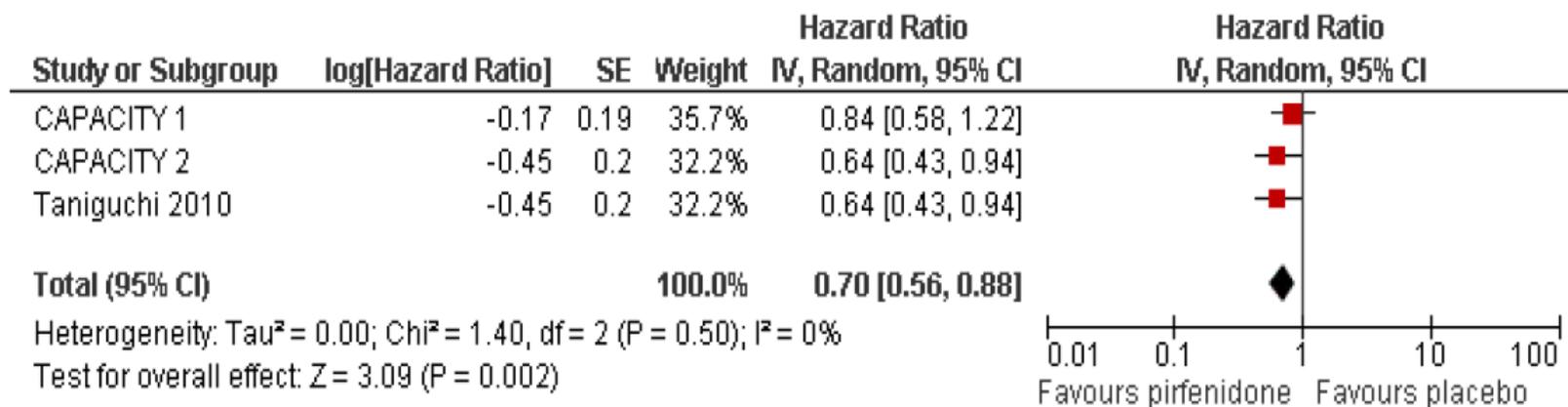
Nachfolgend werden alle Werte in Tabelle 4-32 dargestellt:

Tabelle 4-32: Meta-Analyse des PFS bei den InterMune und Shionogi Phase 3 Studien (Tabelle 2.7.3-36 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

<b>Studie</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
PIPF-004 2403 mg/Tag vs. Placebo	0,64	0,44-0,95	0,0233
PIPF-006 2403 mg/Tag vs. Placebo	0,84	0,58-1,22	0,3554
SP3 1800 mg/Tag vs. Placebo	0,71	0,43-0,95	0,0280
PIPF-004 und PIPF-006 kombiniert 2403 mg/Tag vs. Placebo	0,73	0,56-0,96	0,0226
PIPF-004, PIPF-006 (2403 mg/Tag) und SP3 (1800 mg/Tag) kombiniert vs. Placebo	0,71	0,57-0,89	0,0026

Diese Ergebnisse werden übereinstimmend in dem Cochrane Review von Spagnolo P. (The Cochrane Library 2010, Issue 9) berichtet. Die nachfolgend Abbildung 4-7 zeigt den Forest Plot des Cochrane-Reviews der Phase-3-Studien zum ‚progressionsfreien Überleben‘.

Abbildung 4-7: Forest Plot Vergleich von 2 Pirfenidon vs. Placebo, Ergebnis: 2:1 PFS (Abbildung 3 des Cochrane Reviews Spagnolo et al. 2010)



**Fazit**

**Eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer konnte anhand des Parameters ‚IPF-bezogene Todesfälle unter Behandlung‘ gezeigt werden: Patienten unter Behandlung mit Pirfenidon 2403 mg/Tag zeigten bei dem Parameter IPF-bedingte Mortalität eine Abnahme des Mortalitätsrisikos von 52% versus Placebo (HR 0,48 [95% CI, 0,24 bis 0,95], p = 0,030). Die Hazard Ratio ‚aller Todesfälle unter Behandlung‘ (HR=0,65; p=0,141) sowie aller Todesfälle (‚Gesamtüberleben‘: HR=0,77; p=0,315) wird im Wesentlichen von den Unterschieden in der IPF-Mortalität bestimmt und zeigte dementsprechend und konsistent die gleiche Tendenz. Da nicht IPF-related Todesfälle erwartungsgemäß zwischen den beiden Behandlungsgruppen gleich verteilt waren, sind die Ergebnisse der Todesfälle insgesamt nicht signifikant.**

**Eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer wird auch durch die signifikante Verbesserung des ‚progressionsfreien Überlebens‘ (PFS) gezeigt: Unter Behandlung mit Pirfenidon wird die Wahrscheinlichkeit für ein progressionsfreies Überleben um 29% gegenüber der Placebo-Behandlung verbessert (HR=0,71; p=0,0026).**

**c) ‚Spürbare Linderung der Erkrankung‘**

Eine spürbare Linderung der Erkrankung drückt sich für Patienten darin aus, dass Aktivitäten des täglichen Lebens besser ausgeführt werden können. (ATS/ERS 2002) Als ein wichtiger und anerkannter Test hat sich im Bereich der Pneumologie der 6-Minuten-Gehstrecken-Test (engl.: 6-minute-walk-test (6MWT), 6-Minuten-Gehstreckentest; engl.: 6-minute-walk-distance, (6MWD), 6-Minuten-Gehstrecke) als Standard etabliert. Dieser Test wurde in den Phase-3-Studien von Intermune als sekundärer Endpunkt ausgewählt. Der Test gilt in der Pneumologie als wichtiger funktioneller Test und dient der Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit verschiedenen kardiopulmonalen Erkrankungen, wie z.B. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (Mador et al. 2004), pulmonaler arterieller Hypertonie (Miyamoto et al. 2000) und fortgeschrittener Herzinsuffizienz (Cahalin et al. 1996). Der Nutzen der 6-Minuten-Gehstrecke als Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit IPF wurde durch (Caminati et al. 2009; du Bois et al. 2011; Hallstrand et al. 2005; Lederer et al. 2006; Lettieri et al. 2006) berichtet. Eine Veränderung in der 6-Minuten-Gehstrecke über 24 Wochen ist demnach prädiktiv für ein Versterben in den darauf folgenden 48 Wochen. Es konnte gezeigt werden, dass das Mortalitätsrisiko bei Patienten, die eine Abnahme im 6MWT von >50 m zeigten, um ein Vierfaches höher war ( $p < 0,001$ , HR 4,27; 95% CI 2,57 bis 7,10), als bei denen, die eine Abnahme im 6MWT zwischen 26 und 50 m (HR 3,59; 95% CI 1,95 - 6,63) zeigten und um ein Dreifaches höher war, als bei den Patienten, die nur eine Abnahme im 6MWT  $\leq 25$  m zeigten (Referenzgruppe). In einer Arbeit von (Swigris et al. 2011) wurde ergänzend berichtet, dass die ‘minimum important difference’ der 6-Minuten-Gehstrecke 28 m sind, d.h. 28 Meter entsprechen der Gehstrecke, die vom Patienten mit IPF als klinisch wichtiger Unterschied erachtet werden, der bei Abwesenheit von beschwerlichen unerwünschten Wirkungen und exzessiven Kosten einen Wechsel des Krankheitsmanagement notwendig macht. (Swigris et al. 2011)

Darüber hinaus wurde von du Bois et al. (2011) publiziert, dass der 6MWT eine gute Test-Reliabilität aufweist ( $r^2=0.83$ ;  $p < 0.001$ ) aber gleichzeitig nur bedingt mit physiologischen Parametern und Messinstrumenten der Lebensqualität korreliert. Eine Veränderung im 6MWD war ein guter Prädiktor einer späteren Mortalität – und der 24-Wochen von mehr als 50 Metern ist korreliert mit einer 4-fach erhöhten Einjahresmortalität (HR 4,27; 95% CI 2,57–7,10;  $p < 0,001$ ). Die von den Autoren angegebene minimale klinisch relevante Veränderung

(MCID) betrug 24-45 Meter. Holland et al. berichten von einer MCID von 29 bis 34 Metern. (Holland and Hill 2008)

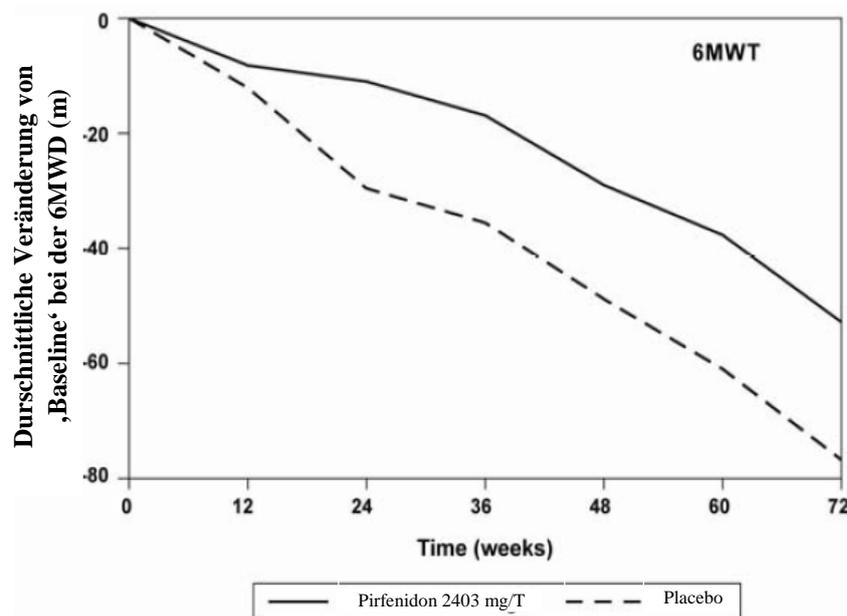
Die Studien PIPF-004/PIPF-006 untersuchten die 6MWD, während in der japanischen SP3-Studie die Sauerstoffsättigung während einer 6-minütigen Belastung (engl.: 6-minute-exercise-test, 6MET) gemessen wurde. Die 6MWD ist ein Parameter, der die Strecke angibt, die ein Patient auf flacher Strecke während sechs Minuten zurücklegen kann; die 6MET dagegen misst den niedrigsten SpO<sub>2</sub> des Patienten, während er sechs Minuten auf einem Laufband bei einer vorgegebenen Geschwindigkeit geht. Laut ATS Statement ist die Reproduzierbarkeit des 6MWD als wichtiges Kriterium der Validität exzellent. Es wird dort auch empfohlen, die Veränderungen als absolute Meterangaben zu verwenden. (ATS/ERS 2011; Ueda et al. 1992)

In PIPF-004 und PIPF-006 war der 6-Minuten-Gehstrecken-Test als sekundärer Wirksamkeitsparameter definiert. Bei der Auswertung zeigte sich Evidenz für einen Behandlungseffekt mit Pirfenidon 2403 mg/Tag verglichen mit Placebo in der durchschnittlichen Abnahme der 6MWD, wobei der Effekt in der PIPF-006-Studie größer war als in der PIPF-004-Studie. In der PIPF-004-Studie hatten in Woche 72 die Patienten, die 2403 mg/Tag Pirfenidon erhielten, eine durchschnittliche schwächere Abnahme der 6-Minuten-Gehstrecke als Patienten unter Placebo (60,4 versus 76,8 m, absolute Differenz 16,4 m;  $p=0,171$ ). In der PIPF-006-Studie zeigte sich ein stärkerer Behandlungseffekt nach Woche 72, mit einer niedrigeren durchschnittlichen Abnahme der 6-Minuten-Gehstrecke bei Patienten mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) als in der Placebo-Gruppe (45,1 versus 76,9 m; absolute Differenz 31,8 m;  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus zeigte sich in beiden Studien zu früheren Zeitpunkten als Woche 72, dass die durchschnittliche Abnahme der 6-MWT-Gehstrecke bei Patienten unter Pirfenidon (2403 mg/Tag) durchweg geringer war als unter Placebo.

In der gepoolten Analyse fand sich, dass die durchschnittliche Verkürzung der 6-Minuten-Gehstrecke in der Pirfenidon-Gruppe geringer war als in der Placebo-Gruppe: Abnahme von 52,8 m vs. 76,8 m, absolute Differenz 24 m;  $p < 0,001$ ). Dieses erreicht in etwa die oben beschriebene „Schwelle“ zur Vorhersage einer erhöhten Mortalität. Der Eintritt der

funktionellen Auswirkungen der Pirfenidonbehandlung auf Veränderungen der 6Minuten-Gehstrecke ist in Abbildung 4-8 dargestellt: In der Analyse zeigt die Behandlungsgruppe ‚Pirfenidon‘ beginnend ab Woche 12 deutliche Unterschiede im 6MWD. Das Maximum wird in Woche 36 erreicht und bleibt dann auf diesem Niveau bis Woche 72.

Abbildung 4-8: Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke über die Studienperiode in der gepoolten Analyse (alle randomisierten Patienten) (Abbildung 2.7.3-9 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)



Um zusätzlich die ‚klinisch relevante Veränderung‘ als Effektgrenze zu berücksichtigen, ist an Hand der Daten der Studien PIPF-004 und PIPF-006 eine Post-hoc-Analyse vorgenommen worden, die eine kategoriale Auswertung bei einem ‚cut-off-Punkt‘ von 50 m Veränderung ab Baseline in Woche 72 untersucht. Dieser liegt deutlich über dem in der Literatur beschriebenen Wert der vom Patienten als klinischer Unterschied wahrnehmbaren Minimalveränderung (= ‚minimal important difference‘). Die Ergebnisse der einzelnen Studien sowie der gepoolten Datenanalyse sind in Tabelle 4-33 dargestellt.

Tabelle 4-33: Veränderung der 6MWD zwischen Beginn und Woche 72 bei PIPF-004, PIPF-006 und der gepoolten Analyse (alles randomisierte Patienten) (Tabelle 2.7.3-29 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

Verschlechterung der 6MWD von Beginn bis W72 $\geq$ 50 m	Patientenzahl (%)					
	PIPF-004		PIPF-006		PIPF-004/PIPF-006	
	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=170)	Placebo (N=170)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=169)	Placebo (N=168)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=339)	Placebo (N=338)
Ja	62 (36,5%)	80 (47,1%)	56 (33,1%)	79 (47,0%)	118 (34,8%)	159 (47,0%)
Nein	108 (63,5%)	90 (52,9%)	113 (66,9%)	89 (53,0%)	221 (65,2%)	179 (53,0%)
p-Wert	p = 0,049		p = 0,010		p = 0,001	

Die Größe des Behandlungseffektes ist in beiden Studien vergleichbar und jeweils signifikant. Diese Analysen ergänzen jene über die Veränderungen in der 6MWD-Gehstrecke in Woche 72 (gemessen als Veränderung ab Baseline), in denen die erniedrigte Abnahme in der Pirfenidon-Gruppe (2403 mg/Tag) verglichen mit Placebo nicht nur substantiell sondern auch klinisch von Bedeutung ist.

**Es zeigte sich Evidenz für einen signifikanten Behandlungseffekt mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) verglichen mit Placebo in der geringeren Abnahme des 6MWD. Dies stellt für Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF eine spürbare Linderung der Erkrankung dar.**

#### Lebensqualität als ‚Exploratives Ergebnismaß‘

Da sich der Nutzen einer Maßnahme neben Mortalität und Morbidität (im vorliegenden Dossier abgebildet als Verringerung der Luftnot sowie Veränderung der körperlichen Aktivität im Rahmen des 6-Minuten-Gehstrecken-Tests) auch als Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbilden kann, und dieses gemäß § 35b des SGB V auch als eines von fünf Kriterien explizit genannt wird, wurden auch bei dem dargestellten Studienprogramm Fragebögen zur Lebensqualität eingesetzt. Es war aber bereits im Vorfeld bekannt, dass ein Fragebogen zur Lebensqualität, der die spezifischen Aspekte der eingeschränkten Lebensqualität von Patienten mit IPF abbildet, nicht verfügbar war. Ein

entsprechendes Dokument ist erst 2010 von Swigris et al. entwickelt worden und stand folglich zum Zeitpunkt des Studienstarts nicht zur Verfügung. (Swigris et al. 2010)

Ebenfalls (Swigris et al. 2005) zeigen in einem systematischen Literaturreview zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life, HRQOL), dass die allgemeine Einschränkung der Lebensqualität bei IPF-Patienten nur mäßig mit physiologischen Befunden korreliert und durch diese nicht vollständig erklärt werden kann. Patienten mit IPF haben eine erheblich eingeschränkte Lebensqualität. Sie leiden unter anderem unter Atemnot, Erschöpfung und Verfall der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie Schlafstörungen. In einer amerikanischen Studie (Krishnan et al. 2008) waren durch Atemprobleme bedingte Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit bei IPF Patienten signifikant häufiger als bei Kontrollpersonen aus der Allgemeinbevölkerung und konnten nicht mit den üblicherweise zugrunde liegenden Faktoren wie Body Mass Index, Alter, Geschlecht oder Lungenfunktion erklärt werden.

Üblicherweise wird die Lebensqualität der IPF-Patienten mit generischen Fragebögen wie dem SF-36 oder Instrumenten zur Lebensqualität bei Lungenerkrankungen (z.B. Saint George Respiratory Questionnaire, SGRQ) erhoben. (Chang 1999; De Vries et al. 2001; Martinez et al. 2000) Dass bei dem Einsatz des SGRQ dieser im Vergleich zu anderen Instrumenten nicht als sehr Veränderungs-sensitiv anzusehen ist, wird unter anderem auch im Cochrane Handbuch beschrieben. Weiter wird davon abgeraten, Resultate des SGRQ mit denen des Chronic Respiratory Questionnaires CRQ zu poolen, weil dann Behandlungseffekte aufgrund der niedrigen Veränderungs-Sensitivität des SGRQ unterschätzt werden können. (Cochrane Library 2009)

Auch andere sogenannte generische, multidimensionale Lebensqualitätsmess-Instrumente wie z.B. das World Health Organization Quality of Life assessment instrument-100 (WHO QoL-100) haben im praktischen Einsatz keine Veränderungs-sensitivität nachweisen können. In einer von (De Vries et al. 2001)durchgeführten Studie konnten keine Unterschiede in der Lebensqualität (QoL) zwischen Patienten, die Steroide erhielten (n = 28) und jenen (n = 13), die zu der Zeit nicht damit behandelt wurden, gezeigt werden. Ähnliches fanden die Autoren als sie mittels des WHOQOL-100 die QoL von Patienten mit IPF, die eine Sauerstofftherapie erhielten (n = 14) und jenen ohne Sauerstofftherapie (n = 27) verglichen. Auch hier zeigte

sich kein Unterschied in der QoL. (De Vries et al. 2001) Für beide Studien könnte das Fehlen einer signifikanten Änderung im HRQL Score durch einen oder mehrere der folgenden Punkte erklärt werden:

1. Die getestete Medikation/Therapie hat keine Wirkung,
2. in die Studie waren zu wenig Patienten eingeschlossen („underpowered“), um eine signifikante Änderung in der HRQL zu messen oder
3. das Messinstrument war nicht sensitiv genug, um Veränderungen in der HRQL zu messen.

In den Studien (PIPF-004 und PIPF-006) wurden zur Messung der Lebensqualität die zuvor beschriebenen Messinstrumente der Saint George Respiratory Questionnaire SGRQ- und WHO-QoL-Fragebogen eingesetzt. Die QoL wurde als exploratorischer Endpunkt eingesetzt, da nur begrenzte Erfahrungen mit dem WHO-QoL-Fragebogen bei Patienten mit IPF vorliegen und für diese Patientenpopulation auch keine Validierung des Fragebogens vorliegt. Die Beurteilung der WHO-QoL reicht von 4-20 Punkten, wobei niedrigere Werte eine geringere Lebensqualität anzeigen.

Gemessen wurden Veränderungen von Baseline bis Woche 72. In Studie PIPF-004 betrug der durchschnittliche SGRQ-Wert zur Baseline in der Pirfenidon-Gruppe (2403 mg/Tag) 37,8 und 35,2 in der Placebo-Gruppe. In Woche 72 waren die durchschnittlichen Veränderungen im “respiratory status“ in allen Behandlungsgruppen ähnlich (durchschnittliche Scoreveränderungen von 7,6 versus 9,0 in der Pirfenidon- (2403 mg/Tag) versus Placebo-Gruppe;  $p = 0,495$ ). Der durchschnittliche WHO QoL Score betrug zur Baseline 15,0 in der Pirfenidon (2403 mg/Tag)-Gruppe und 15,0 in der Placebo-Gruppe. In Woche 72 betrugen die durchschnittlichen Veränderungen ab Baseline in den WHO QoL-Scores in der Pirfenidon-(2403 mg/Tag) und der Placebo-Gruppe ähnlich (durchschnittliche Scoreveränderungen von -1,1 und -1,3;  $p = 0,684$ ).

Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der PIPF-006-Studie: Der durchschnittliche SGRQ betrug zur Baseline in der Pirfenidon-Gruppe (2403 mg/Tag) 37,8 und 38,6 in der Placebo-Gruppe. In Woche 72 waren die durchschnittlichen Veränderungen im “respiratory status“ in den Behandlungs-Gruppen ähnlich (durchschnittliche Scoreveränderungen von 7,2 in der Pirfenidon- (2403 mg/Tag) versus 7,3 in der Placebo-Gruppe ( $p = 0,766$ ). In dieser zweiten Studie betrug der durchschnittliche Ausgangswert des WHO QoL Score 14,8 in der

Pirfenidon- (2403 mg/Tag) Gruppe und 15,1 in der Placebo-Gruppe. In Woche 72 waren die durchschnittlichen Veränderungen ab dem Ausgangswert für die WHO-QoL Scores in der Pirfenidon- (2403 mg/Tag) und der Placebo-Gruppe ähnlich (durchschnittliche Scoreveränderungen von -1,2 versus -1,3;  $p=0,628$ ).

In 2010 wurde eine IPF-spezifische Version des SGRQ, der SGRQ-I validiert und publiziert. (Yorke et al. 2010) Das Ziel dieser spezifischen Weiterentwicklung war laut Autoren die Generierung einer IPF-spezifischen SGRQ-Fragebogenversion, analog dem Vorgehen bei der COPD, die auch die spezifischen Komorbiditäten in dieser Patientenpopulation erfassen kann. Dabei zeigte das neue Instrument eine mit dem SGRQ vergleichbare Reliabilität und Validität. (Yorke et al. 2010)

Weil die Entwicklung des Fragebogens nach Studienende erfolgte, wurde mit den Ergebnissen der Phase-3 Studien PIPF-004 und PIPF-006 eine post-hoc Analyse der ITT Population durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen einen positiven Hinweis eines Effektes auf die Lebensqualität zugunsten von Pirfenidon versus Placebo. Die relative Effektstärke ist am größten für die Unterskala 'Symptome' und am niedrigsten in der Unterskala 'Aktivitäten'. Anbei die kategoriale Auswertung, bezogen auf die vom Entwickler angegebene minimale klinisch relevante Veränderung von 4 Skaleneinheiten. (Jones 2005; Weber and InterMune 2011)

Tabelle 4-34: Ergebnisse und Kategoriale Auswertung des SGRQ-I, Anzahl der Patienten, die eine klinisch relevante Veränderung des SGRQ-I Gesamtscores ( $\geq 4$  Punkte Abfall oder Tod) erleben (gepoolte Daten PIPF-004 und PIPF-006)

	Pirfenidon	Placebo
Anzahl der Patienten	333	335
Ausgangswert SGRQ-I (Mittelwert)	41,6	40,8
Wert Woche72 SGRQ-I (Mittelwert)	47,9	48,8
Differenz zum Ausgangswert	6,5	8,1
Anzahl der Patienten , $\geq 4$ Punkte Verschlechterung oder Tod‘	158	183
% der Patienten , $\geq 4$ Punkte Verschlechterung oder Tod‘	47,4	54,6
Absolute Effektgröße (%-Punkte)	7,2	
p-Wert	0,0636	

Auch wenn das Signifikanzniveau von 0,05 nicht ganz erreicht wurde, unterstreicht der Hinweis auf eine langsamere Verschlechterung der Lebensqualität die positive Daten der übrigen Parameter wie langsamere Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit im 6MWD, langsamere Abnahme der Lungenfunktion gemessen als FVC, die langsamere Abnahme des progressionsfreien Überlebens und die Hinweise auf eine Reduktion der Mortalität.

**Die in den Studien eingesetzten, nicht spezifisch für die idiopathische pulmonale Fibrose validierten Fragebögen zur Symptomatik und zur Lebensqualität zeigten keine signifikanten Ergebnisse, und sind laut der neuen Guideline der ATS 2011 hinsichtlich ihres prognostischen Wertes nicht nutzbar. Ein Fragebogen, der die spezifischen Aspekte der eingeschränkten Lebensqualität von Patienten mit IPF abbildet, lag zum Studienstart nicht vor, und wurde erst in Form des SGRQ-I in einer post-hoc-Analyse ausgewertet. Die Ergebnisse der kategorialen Auswertung zeigen einen Hinweis auf eine langsamere Verschlechterung der Lebensqualität unter Therapie mit Pirfenidon (2403 mg/Tag).**

### Langzeitsauerstofftherapie

In beiden Studien (PIPF-004 und PIPF-006) erfolgte eine Analyse der Zeit, die von der Randomisierung bis zur ersten erforderlichen zusätzlichen Sauerstoffsubstitution vergangen war (Tabelle 14.2.3-9 und Abbildung 14.2.3-8 in den CSRs PIPF-004 und PIPF-006). Hierzu wurden Kaplan-Meier-Kurven herangezogen. Die Analyse schloss nur Patienten ein, die zu Studienbeginn noch keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigten. Ein Auszug aus der Tabelle 2.7.3-10 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports (hier Tabelle 4-35) zeigt, dass bereits zu Beginn der Studie n=77 Patienten in der Gruppe der Pirfenidon-Behandlung (22,3%) und n=74 Patienten in der Placebo-Gruppe (21,3%) eine supportive Sauerstoff-Langzeittherapie erhielten.

Tabelle 4-35: Andere Baseline-Charakteristika von Patienten in den Studien PIPF-004 und Studie PIPF06 (alles randomisierte Patienten) (Tabelle 2.7.3-10 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

	Studie PIPF-004		Studie PIPF-006		Studie PIPF-004/Studie PIPF-006	
	Pirfenidon 2403 mg/ Tag (N=174)	Placebo (N=174)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=171)	Placebo (N=173)	Pirfenidon 2403 mg/ Tag (N=345)	Placebo (N=347)
<b>Ergänzende Sauerstoffzufuhr, n (%)</b>						
Ja	29 (16,7%)	25 (14,4%)	48 (28,1%)	49 (28,3%)	77 (22,3%)	74 (21,3%)
Nein	145 (83,3%)	149 (85,6%)	123 (71,9%)	124 (71,7%)	268 (77,7%)	273 (78,7%)

Unter den Patienten, die bei Studienbeginn noch keine zusätzliche Sauerstofftherapie erhielten, fanden sich in der PIPF-004 Studie 22,1% (32/145 Patienten) in der Pirfenidon- (2403 mg/Tag) Gruppe und 24,3% (36/148 Patienten) in der Placebo-Gruppe, die während des Studienzeitraumes eine Sauerstofftherapie benötigten ( $p = 0,602$ ; HR [95% CI]: 0,88 [0,55–1,42]) (Tabelle 14.2.3-9 im CSR PIPF-004). In der PIPF-006-Studie benötigten von den Patienten, die zu Studienbeginn noch keine zusätzliche Sauerstofftherapie erhielten, 19,5% (24/123 Patienten) in der Pirfenidon-Gruppe (2403 mg/Tag) und 17,9% (22/123 Patienten) in der Placebo-Gruppe eine zusätzliche Sauerstofftherapie im Studienverlauf. ( $p = 0,614$ ; HR [95% CI]: 1,16 [0,65–2,07]).

**Insgesamt sind Effekte auf ein verbessertes Überleben durch den Einsatz der Sauerstoff-Langzeittherapie nicht nachgewiesen. (ATS/ERS 2011) Der Einsatz wird individuell nach Entscheidung des behandelnden Arztes aus primär ethischen Überlegungen empfohlen.**

Die exploratorische Variable 'Zeit bis zu Erfordernis des Starts einer Sauerstoffbegleittherapie, gemessen vom Studienstart bis zum Zeitpunkt 72 Wochen danach, zeigte keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der Pirfenidonbehandlung und Placebo.

### **Vermeidung Organtransplantation**

Das mögliche Herauszögern eines Fortschreitens der Erkrankung bis hin zur möglichen Vermeidung einer Organtransplantation ist ein weiteres patientenrelevantes Endpunktkriterium. Die IPF ist die häufigste und schwerste Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIPs) und die zweithäufigste Erkrankung, wegen der eine Lungentransplantation durchgeführt wird. (Grover et al. 2003; Trulock et al. 2005) Gerade weil Patienten mit einer IPF ohne eine Transplantation früh versterben (mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung 2,5-3,5 Jahre), ist es wichtig UIP von anderen interstitiellen Lungenerkrankungen mit günstigerer Prognose abzugrenzen. Patienten mit IPF (unabhängig von der Tatsache, dass Registerdaten einzelne Typen der IIPs nicht unterscheiden) haben die höchste Sterblichkeit auf der Transplantationswarteliste. (Trulock et al. 2005) Die schlechten Überlebensraten von Patienten mit IPF, die weltweit auf eine Lungentransplantation warten, erfordern, dass die nationalen Lungenfachgesellschaften bei Patienten mit IPF früher als bisher eine Transplantation empfehlen. Dabei sollte idealerweise eine Listung zur Organtransplantation dann erfolgen, wenn die Lebenserwartung des Patienten deutlich reduziert, jedoch höher ist, als die Wartezeit auf ein mögliches Spenderorgan. Transplantiert werden sollte ein Patient dann, wenn die Lebenserwartung nach der Transplantation die Lebenserwartung ohne Transplantation übertrifft. Zusätzlich zu prognostischen Faktoren hängt die entsprechende Planung zur Listung zur Transplantation von Land zu Land von unterschiedlichen Kriterien ab.

***Richtlinien zur Transplantation laut ISHLT Guideline (2006)***

- Histologischer oder radiologischer Nachweis der UIP und zusätzlich Vorhandensein eines der folgenden Kriterien:
  - DLco < 39% vom Vorhersagewert.
  - Abnahme der forcierten Vitalkapazität > 10% innerhalb eines Follow-up Intervalls von sechs Monaten.
  - Sauerstoffsättigungsabfall unter 88% im 6-Minuten-Gehtest.
  - Wabenlungenzeichnung im High Resolution-CT.

Weil die relativen Kontraindikationen zur Organtransplantation (Alter > 65 Jahre, schweres Übergewicht definiert als body mass index (BMI) größer als 30 kg/m<sup>2</sup>, schwere oder symptomatische Osteoporose, schlechter Allgemeinzustand mit wenig Aussicht auf Rehabilitation) in dieser Patientenpopulation überlappen, ein sehr geringer Prozentsatz der Patienten eine Chance auf eine Lungentransplantation haben, und zu den Ausschluss-Kriterien gehörte, dass eine Lungentransplantation in der Studienperiode nicht zu erwarten ist, ist hier kein signifikantes Ergebnis zu erwarten gewesen. Im Jahr 2010 wurden laut Eurotransplant-Statistik insgesamt 281 Lungentransplantationen in Deutschland vorgenommen, zum 31.12.2010 standen noch 609 Patienten auf der Warteliste. Insgesamt sind auch 15 Patienten in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 transplantiert worden, so dass trotz Berücksichtigung bei den Ausschlußkriterien und aufgrund der geringen Fallzahlen eine valide Aussage zu einem veränderten Bedarf oder einer reduzierten Wahrscheinlichkeit der Progression zur Transplantationsnotwendigkeit unmöglich ist. Gleichwohl wird dieser Endpunkt der Verschlechterung als Krankheitskonsequenz in den anstehenden Versorgungsforschungsstudien adressiert werden.

**Fazit**

**Zusammenfassend zeigen die Daten zur Wirksamkeit, dass die Behandlung mit Pirfenidon einen klinisch bedeutsamen Effekt bei Patienten mit IPF haben. Eine spürbare Linderung der Erkrankung konnte anhand des Parameters ‚6-Minuten-Gehstrecke‘ gezeigt werden: Die Zahl der Patienten, die keine klinische spürbare Einbuße des Gehvermögens hatten, war unter Behandlung mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) signifikant geringer (Pirfenidon n=221 (65,2%); Placebo n=179 (53,0%); p=0,001).**

**Die post-hoc Analyse der Daten zum neuen IPF-spezifischen Lebensqualitätsfragebogen zeigte in der kategorialen Auswertung einen Hinweis auf eine bessere Entwicklung der Lebensqualität unter Pirfenidonbehandlung. Ergebnisse zur Reduktion der bei Studienstart bereits erlaubten Nutzung der Langzeitsauerstoff-Therapie oder einer Vermeidung der Progression zur Lungentransplantation sind aus den vorliegenden Studien nicht ableitbar.**

**d) Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen**

Krankenhausaufenthalte, bedingt durch Atemwegserkrankungen, sind eine schwerwiegende Konsequenz der IPF-Erkrankung. Als sekundärer Studienparameter wurde die ‚Zeit bis zur Verschlechterung der IPF‘ als ein zusammengesetztes Ergebnismaß definiert, das erreicht wurde, wenn das erste von vier Zeichen der Krankheitsverschlechterungen eingetreten waren:

1. das Eintreten einer akuten IPF-Exazerbation,
2. das Eintreten eines IPF-bedingten Todesfalls,
3. die Durchführung einer Lungentransplantation oder
4. eine Krankenseinweisung aufgrund einer Atemwegserkrankung.

Daneben werden Krankenhausaufenthalte bzw. –einweisungen in klinischen Studien immer als Sicherheitsdaten erfasst.

Die Tabelle 4-36 zeigt die Ergebnisse der gepoolten Analyse der InterMune-Zulassungsstudien, die einen Trend zu einem reduzierten Risiko zeigt. Dabei muss berücksichtigt werden, dass per se IPF eine Indikation zur Lungentransplantation darstellt, deren Durchführung (in beiden Behandlungsgruppen gleich) dann aber von der zufälligen Verfügbarkeit der Transplantate determiniert wird – insofern kein veränderungs-sensitives Maß darstellt. Gleichwohl ist die Verminderung des Risikos einer Verschlechterung in der Pirfenidon-Behandlungsgruppe numerisch günstiger als in der Behandlungsgruppe mit Placebo.

Tabelle 4-36: Verschlechterung der IPF in einer gepoolten Analyse (alle randomisierten Patienten) (Tabelle 2.7.3-48 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

	<b>Gepoolte Analyse PIPF-004/ PIPF-006</b>	
	<b>Anzahl der Patienten, [n (%)]</b>	
	<b>Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=345)</b>	<b>Placebo (N=347)</b>
Verschlechterung der IPF <sup>a</sup>	50 (14,5%)	62 (17,9%)
Akute Verschlimmerung der IPF	4 (1,2%)	4 (1,2%)
Lungentransplantation	4 (1,2%)	4 (1,2%)
Krankenhauseinweisung wg. Atemnot	38 (11,0%)	47 (13,5%)
Tod aufgrund IPF <sup>b</sup>	4 (1,2%)	7 (2,0%)
Patienten zensiert	295 (85,5%)	285 (82,1%)
Hazard Ratio <sup>c</sup> (95% KI) p-Wert	0,78 (0,54 - 1,14) 0,201	

<sup>a</sup> Zusammengesetzter Endpunkt, der die Ereignisse ‚akute Verschlimmerung der IPF‘, Lungentransplantation, Krankenhauseinweisungen wg. Atemnot und Tod wegen IPF, Basierend auf dem ersten Auftreten des Ereignisses, oder Zensur bei Abwesenheit des Ereignisses. Zeitpunkt des Ereignisses war Ereignisdatum minus Randomisierungsdatum plus eins. Das Datum der Zensur war der letzte vorliegende Kontakt oder Zeitpunkt der Lungentransplantation (wenn eine vorgenommen wurde) oder das Ende des Behandlungszeitraums.

<sup>b</sup> Schließt Todesfälle, die nicht der Grund für die Unterbrechung der Behandlung waren, die länger als 28 Tage nach der letzten Behandlung in der Studie erfolgten, aus, sowie die Todesfälle, die nicht der Grund für den Abbruch der Studie waren, die länger als 98 Tage nach der letzten Studienuntersuchung der Patienten, die die Studie nicht beendet hatten.

<sup>c</sup> Hazard Ratio war auf der Grundlage des Cox proportional Hazard Model.

<sup>d</sup> Der p-Wert basierte auf dem 'log-ranktest', stratifiziert nach geographischen Regionen (USA und ROW) und den Studienvergleichen von PIPF-004 und PIPF-006, Pirfenidon 2403 mg/Tag mit Placebo.

Nachfolgend (Tabelle 4-37) werden die Hospitalisierungen wegen Atemwegserkrankungen dargestellt, die in einer gepoolten Analyse aller Daten zu Krankenhaustagen (KH-Tage) für die Studien PIPF-004 und PIPF-006 zeigen, dass die Anzahl der KH-Tage für Pirfenidon-behandelte Patienten deutlich niedriger liegt als für die der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-37: Hospitalisierungen wegen Atemwegserkrankungen, PIPF-004/PIPF-006 (Tabelle 14.3.2-15 der Studienberichte)

Studien-Arm	004 PFN	004 PBO	006PFN	006PBO	PFN gepooled	PBO gepooled
Anzahl Patienten	174	174	171	173	345	347
Anzahl der Patienten mit mind. einer atemwegsbed. KH-einweisung	29 (16,7%)	29 (16,7%)	22 (12,9%)	23 (16,7%)	51	52
Anzahl Einweisungen	34	40	31	37	65	77
Ø Tage / KH-Aufenthalt	7,6	12,1	8,5	17,3		
Ø Anzahl KH R pro Patient	1,5	2,8	1,5	3,7		
Gesamt KH-Tage	259	484	264	640	523	1124

Die Anzahl der atemwegsbedingten Einweisungen ist in der gepoolten Analyse der Studien PIPF-004/PIPF-006 in der Pirfenidon-Behandlungsgruppe [2403 mg/Tag] mit zusammen 65 Einweisungen vs. 77 in der Placebogruppe kleiner. Auch die durchschnittliche Zahl der Tage pro Krankenhausaufenthalt, bei Patienten mit Hospitalisierungen wegen Atemwegserkrankungen, ist mit 7,6 Tagen/Aufenthalt in der Pirfenidongruppe vs. 12,1 Tagen/Aufenthalt in der Placebogruppe (PIPF-004) bzw. 8,5 Tagen/Aufenthalt in der Pirfenidongruppe vs. 17,3 Tagen/Aufenthalt in der Placebogruppe (PIPF-006) deutlich unterschiedlich. Insgesamt sind in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 zusammen in der Pirfenidongruppe [2403 mg/Tag] 523 Krankenhaustage wegen Atemwegserkrankungen dokumentiert worden, gegenüber 1124 Krankenhaustagen wegen Atemwegserkrankungen in der Placebogruppe. Dieses kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass Krankenhaustage unter Therapie mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) vermieden werden können.

Gleichzeitig ist anzumerken, dass die Behandlung mit Pirfenidon auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen beinhalten kann, die explizit im Risk-Management-Plan adressiert werden. Die Sicherheitsdatenbank der Substanz baut auf neun kontrollierten und offenen klinischen Studien in Patienten mit IPF auf, die von den Herstellern InterMune, Shionogi und Marnac durchgeführt wurden (Module 2.7.4, in Modul 5). Zusätzlich existieren sechs pharmakologische Studien, die nachfolgend in Modul 5 gezeigt werden.

Über alle klinischen Studien betrachtet, können insgesamt Sicherheitsdaten von 1103 Patienten, die mit Pirfenidon behandelt wurden, berücksichtigt werden. Dies ist vor dem Hintergrund der ‚Orphan Disease‘ IPF eine sehr breite Datenbasis, die auch bei der Erteilung der Zulassung entsprechend gewürdigt wurde.

### **Fazit**

**Eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen konnte tendenziell in Form vermiedener atemwegsbedingter Krankenhauseinweisungen und einer Verkürzung der Krankenhausaufenthalte dargestellt werden, auch wenn Krankenhauseinweisungen ‚nur‘ als Sicherheitsparameter definiert war, und aufgrund der kleinen Fallzahlen die entsprechenden Signifikanzniveaus nicht erreicht wurden. Die Anzahl der Patienten, die wegen einer Atemnot hospitalisiert wurden, war unter Behandlung mit Pirfenidon (2403mg/Tag) kleiner als unter Placebo (Pirfenidon n=38 (11,0%); Placebo n=47 (13,5%). Auch war die durchschnittliche Zahl der Tage eines atemwegsbedingten Krankenhausaufenthaltes in der Pirfenidongruppe deutlich kleiner. Beide Werte erreichen jedoch aufgrund der kleinen Fallzahlen keine statistische Signifikanz, geben jedoch einen Hinweis für die Reduktion von Krankheitsfolgen.**

**e) Bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen**

Wie in einer Studie mit Patienten, die an einer progressiven und lebensbedrohlichen Erkrankung leiden, nicht anders zu erwarten ist, berichten fast alle Patienten unerwünschte Wirkungen in der Behandlungsperiode. Diese sogenannten ‚unter Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse‘ (engl.: treatment-emergent adverse event; TEAE) wurden von 99% der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) berichtet, und von 98% der Patienten, die Placebo bekommen haben. Eine Klassifikation des Schweregrads findet entsprechend der gemeinsamen Terminologie ‚Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)‘ statt. (Intermune 2010c)

Eine geringfügig höhere Anzahl von Patienten in der Behandlungsgruppe mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) berichtete mehr ‚häufige TEAE‘ (Frequenz  $\geq 5\%$ ) gegenüber denjenigen in der Placebo-Gruppe (97,4% vs. 93,9%) (Module 2.7.4, in Modul 5). (Intermune 2011) Die Anzahl der Patienten, die ‚häufige TEAEs‘ des Schweregrades 3 oder 4 berichteten, war in beiden Gruppen vergleichbar (23,7% in der Pirfenidon-Gruppe vs. 22,5% in der Placebo - Gruppe (Module 2.7.4, in Modul 5). (Intermune 2011) Die nachfolgende Tabelle 4-37 zeigt alle Parameter im Überblick sowie die Vergleichbarkeit der Frequenz des Auftretens zwischen den Behandlungsgruppen mit Pirfenidon (2403/Tag und 1197mg/Tag) und Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Rahmen der klinischen Studien mit Pirfenidon auftraten, waren Übelkeit, Hautausschlag, Müdigkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen (Sodbrennen) und Hautreaktionen aufgrund von Lichtempfindlichkeit (Photosensitivitätsreaktionen).

Tabelle 4-38: Zusammenfassung der Nebenwirkungen aller randomisierter Patienten bei PIPF-004/006 (Tabelle 2.7.4-16 aus ‚Summary of Clinical Safety‘ (Intermune 2010c))

	Anzahl der Patienten, n (%)		
	Pirfenidon 1197 mg/ Tag (N=87)	Pirfenidon 2403 mg/ Tag (N=345)	Placebo (N=374)
<b>Alle Nebenwirkungen</b>	86 (98,9%)	340 (98,6%)	339 (97,7%)
<b>Alle behandlungsbezogenen Nebenwirkungen</b>	67 (77,0%)	314 (91,0%)	240 (69,4%)
<b>Häufige Nebenwirkungen nach CTCAE-Schweregrad</b>			
Stufe 1	19 (21,8%)	54 (15,7%)	81 (23,3%)
Stufe 2	44 (50,6%)	200 (58,0%)	167 (48,1%)
Stufe 3	21 (24,1%)	74 (21,4%)	62 (17,9%)
Stufe 4	1 (1,1%)	8 (2,3%)	16 (4,6%)
<b>Tod während der Behandlung</b>			
Tod mit allen Ursachen	8 (9,2%)	19 (5,5%)	29 (8,4%)
Tod im Zusammenhang mit IPF	6 (6,9%)	12 (3,5%)	25 (7,2%)
Tod nicht im Zusammenhang mit IPF	2 (2,3%)	7 (2,0%)	4 (1,2%)
<b>Alle ernsthaften Nebenwirkungen</b>	28 (32,2%)	113 (32,8%)	109 (31,4%)
<b>Alle ernsthaften Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung</b>	7 (8,0%)	27 (7,8%)	22 (6,3%)
<b>Alle Nebenwirkungen, die zu vorzeitigem Abbruch der Behandlung führten</b>	9 (10,3%)	51 (14,8%)	30 (8,6%)
<b>Alle Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion oder Unterbrechung führten</b>	37 (42,5%)	160 (46,4%)	64 (18,4%)

CTACE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Kategorisierungskriterien für unerwünschte Ereignisse)

a Nebenwirkungen enthalten alle Nebenwirkungen, die während oder vor, aber schlechtestenfalls nach der Administration der Studienmedikation, bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, berichtet wurden.

b behandlungsbezogene Nebenwirkungen sind Ereignisse, die der verblindete Forscher annimmt, dass sie auf die Studienmedikation zurückzuführen ist.

c Todesfälle während der Behandlung beinhalten solche, die nach der ersten Dosis und innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Studienmedikation, auftraten.

Die ‚unter Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse‘ des Grades 4 waren seltene TEAEs. Sie traten bei 2,3% Patienten in der Behandlungsgruppe mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) auf und bei 4,6% der Patienten in der Placebo-Gruppe. Folgende drei Ereignisse traten auf:

- IPF: Pirfenidon 1,7% (6 Patienten) und Placebo 4,0% (14 Patienten)
- Pneumonie: Pirfenidon 0,3% (1 Patient) und Placebo 0,6% (2 Patienten)
- Dyspnoe: Pirfenidon 0,3% (1 Patient) und Placebo 0

Die Anteile der Patienten, die ein Grad 3 Ereignis hatten, war in beiden Gruppen vergleichbar: 21,4% in der Behandlungsgruppe mit Pirfenidon, 17,9% unter Placebo. Die häufigsten Ereignisse traten in den Organklassen Atemwege, Thorax und Mediastinum (8,7% vs. 9,5%) auf, mit IPF als dem häufigsten Ereignis (7,5% vs. 6,9%). Die anderen Grad 3 TEAEs traten bei weniger als 2 Patienten auf und umfassten Pneumonie, Übelkeit, Müdigkeit, Atemnot, Bronchitis, Hautreaktionen aufgrund von Lichtempfindlichkeit (Photosensitivitätsreaktionen), Verdauungsstörungen (Sodbrennen), Husten, erhöhte Gamma-Glutamyltranspeptidas-Werte (GGT), Verstopfung, Durchfall, Influenza, Muskelschmerzen und Hautrötungen (Rash).

Verhältnismäßig wenig Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. Dabei sind die Behandlungsgruppen nur geringfügig unterschiedlich mit numerisch minimal besseren Zahlen für die Placebo-Gruppe. Einen Überblick hierzu gibt ebenfalls die Tabelle 4-38.

Die gute Akzeptanz der Behandlung mit Pirfenidon wird ebenfalls ersichtlich, wenn die Analysen der unkontrollierten Verlängerungsstudien PIPF-002 und PIPF-012 betrachtet werden, die keine Häufung der unerwünschten Ereignisse in der Pirfenidon-Behandlungsgruppe zeigen (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-39: Disposition der Patienten in den Studien PIPF-002 und PIPF-012: Alle behandelten Patienten (Tabelle 2.7.3-18 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

Disposition (n [%])	PIP-002 (N=83)	PIP-012			Gesamt (N=603)
		Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=261)	Placebo (N=274)	Pirfenidon 1197 mg/Tag (N=68)	
Durchführung der Studie	33 (39,8%)	238 (91,2%)	242 (88,3%)	59 (86,8%)	539 (89,4%)
Abbruch der Studie	50 (60,2%)	23 (8,8%)	32 (11,7%)	9 (13,2%)	64 (10,6%)
Primäre Gründe für den Studienabbruch					
Nebenwirkungen	17 (20,5%)	15 (5,7%)	21 (7,7%)	5 (7,4%)	41 (6,8%)
Non-compliance des Studienmedikaments	5 (6,0%)	0	0	0	0
Abbruch durch den Patienten	6 (7,2%)	0	5 (1,8%)	2 (2,9%)	7 (1,2%)
Entscheidung des Arztes	1 (1,2%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	0	3 (0,5%)
Sponsorentscheidung	0	0	0	1 (1,5%)	1 (0,2%)
Lungentransplantation	5 (6,0%)	2 (0,8%)	3(1,1%)	0	5 (0,8%)
Tod	15(18,1%)	4 (1,5%)	2 (0,7%)	1 (1,5%)	7 (1,2%)
Sonstiges (Patienten wollten nicht weitermachen)	1 (1,2%)	0	0	0	0

Für PIPF-012 ist die Disposition von vorherigen Untersuchungen bei PIPF-004/PIP-006 sowie insgesamt

Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Pirfenidon berichteten Nebenwirkungen ist in der Packungsbeilage aufgeführt. (EMA 2011a) Pirfenidon kann außerdem zu erhöhten Leberenzymwerten führen (Modul 3, Kapitel 3.4.).

Zur Information sind die spezifischen Datentabellen der Leberenzymauswertungen mit dargestellt in der nachfolgenden Tabelle 4-40.

Tabelle 4-40: Auftreten leberspezifischer Nebenwirkungen in PIPF-004/006 (Tabelle 38 aus Pirfenidone Briefing Document, FDA)

Labortest Resultat oder Ergebnis	Anzahl (%) der Patienten		
	<b>Pirfenidon 1197 mg/Tag (N=87)</b>	<b>Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=345)</b>	<b>Placebo (N=347)</b>
AST oder ALT			
>3 x ULN	0	14 (4,1%)	2 (0,6%)
>5 x ULN	0	3 (0,9%)	2 (0,6%)
≥10 x ULN	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)
≥20 x ULN	0	0	1 (0,3%)
Gesamt Bilirubin >2 x ULN	0	0	0
Dosisanpassung wg. ALT/AST Erhöhung	0	12 (3,5%)	1 (0,3%)
Abbruch aufgrund ALT/AST Erhöhung	0	2 (0,6%)	1 (0,3%)
Ernsthafte, leberspezifische Nebenwirkungen (SAE) <sup>a</sup>	1 (1,1%)	3 (0,9%)	1 (0,3%)
Tod durch leberspezifische Nebenwirkungen bedingt	0	0	0
Hy's Law <sup>b</sup>	0	0	0

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ULN = upper limit of normal (über der Normalgrenze)

<sup>a</sup> ALT/AST erhöht; Hepatitis; LFT abnormal.

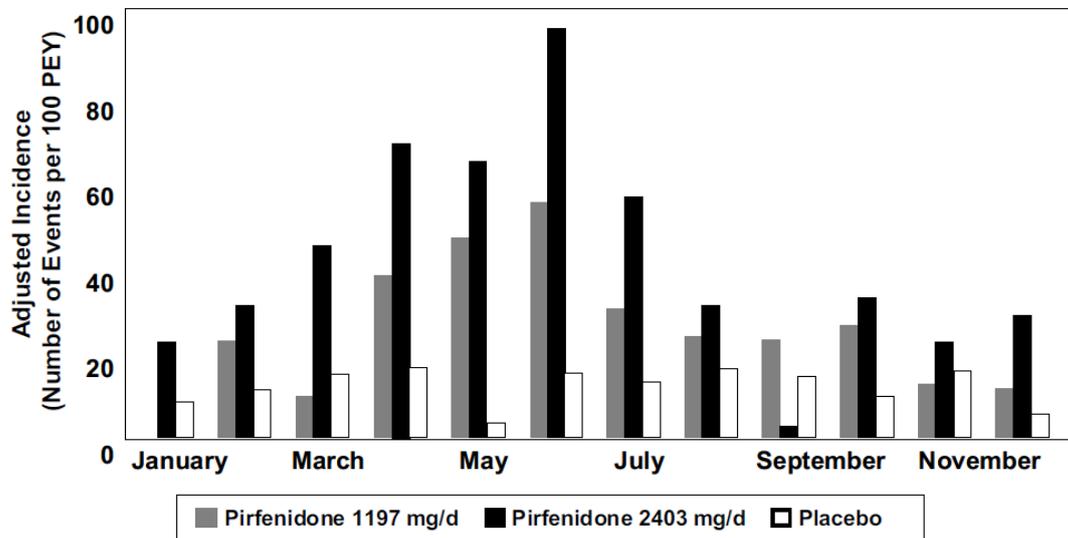
<sup>b</sup> Hy's Law definiert als ALT oder AST >3 x ULN und total serum bilirubin >2 x ULN basiert auf der selben Blutprobe.

Pirfenidon darf nicht bei Patienten angewendet werden, die möglicherweise überempfindlich (allergisch) gegen Pirfenidon oder einen der sonstigen Bestandteile sind. Eine Hautreaktion aufgrund von Lichtempfindlichkeit (Photosensitivitätsreaktionen) wurde von 42 Patienten (12,2%) unter Behandlung mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) und von 6 (1,7%) unter Placebo berichtet. Grad 3 Ereignisse sind unter Pirfenidonbehandlung bei 3 Patienten (0,9%) aufgetreten, kein Ereignis des Grades 4. Als Maßnahme wurde eine zum Teil temporäre Dosisanpassung bei 19 Patienten vorgenommen. 3 Patienten brachen die Behandlung wegen der Hautreaktion (0,9%) ab. Kein Patient wurde hospitalisiert. Laut EU-Risk management-Plan sollen Patienten bei Auftreten von milden oder mittelschweren Photosensitivitätsreaktionen oder Hautausschlag daran erinnert werden, täglich Sonnenblocker (Schutzfaktor 50) zu nutzen, oder vor Sonne schützende Kleidung zu tragen. Auch eine Dosismodifikation kann helfen, die Risiken zu minimieren. (Intermune 2010b)

Hautveränderungen in Form von Ausschlag wurde für 111 Patienten unter Behandlung mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) (32,2%) berichtet versus für 40 Patienten unter Placebo (11,5%). Grad 3 Ereignisse sind unter Pirfenidonbehandlung bei 2 Patienten (0,6%) aufgetreten, kein Ereignis des Grades 4. Eine zum Teil temporäre Dosisanpassung wurde bei 42 Patienten (12,2%) vorgenommen. 5 Patienten (1,4%) brachen die Behandlung wegen des Hautausschlags ab.

Die folgende Abbildung 4-9 zeigt die monatliche Auflistung der Hautreaktionen aufgrund der Lichtempfindlichkeit oder des Ausschlags.

Abbildung 4-9: Photosensitive Reaktion oder Ausschlag nach Monaten bei randomisierten Patienten in der gepoolten Analyse (PIPF-004/006) (Abbildung 2.7.4-3 des ‚Summary of Clinical Safety‘ Dokuments, Intermune 2010c)



### Wechselwirkungen

Pirfenidon darf nicht bei Patienten, die gleichzeitig Fluvoxamin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Zwangsstörungen) einnehmen, oder bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenerkrankungen angewendet werden.

Eine Vermeidung anderer (schwerer) Nebenwirkungen kann potenziell auch durch Änderung oder Absetzen einer ggf. verabreichten Begleitmedikation erreicht werden. Die in den Studien erfasste und von den Patienten berichtete Begleitmedikation bei der ersten und letzten Dosisaufnahme ist nach den beiden InterMune-Studien (PIPF-004 und PIPF-006) und therapeutischen Klassenzuordnungen aufgeteilt und für die Substanzen mit mehr als 20% Nutzung durch alle Patienten dargestellt.

Tabelle 4-41: Gebräuchlichste Klassen von Begleitmedikation und gebräuchlichste von Patienten berichtete Begleitmedikation in jeder Behandlungsgruppe in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 (Alle randomisierten Patienten) (Tabelle 2.7.3-12 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

Therapeutische Klasse oder ATC Name (n[%])	PIPF-004		PIPF-006	
	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=174)	Placebo (N=174)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=171)	Placebo (N=173)
<b>Therapeutische Klasse</b>				
Medikamente für säurebedingte Erkrankungen	126 (72,4%)	109 (62,2%)	123 (71,9%)	111 (64,2%)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	117 (67,2%)	117 (67,2%)	126 (73,7%)	123 (71,1%)
Lipid Modifizierungsmittel	94 (54,0%)	97 (55,7%)	109 (63,7%)	100 (57,8%)
Antithrombotika	83 (47,7%)	98 (56,3%)	94 (55,0%)	109 (63,0%)
Analgetica	85 (48,9%)	89 (51,1%)	94 (55,0%)	99 (57,2%)
Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen	84 (48,3%)	87 (50,0%)	89 (52,0%)	97 (56,1%)
Vitamine	76 (43,7%)	85 (48,9%)	89 (52,0%)	98 (56,6%)
Husten- und Erkältungsmittel	69 (39,7%)	81 (46,6%)	92 (53,8%)	80 (46,2%)
Anti-inflammatorische und antirheumatische Produkte	85 (48,9%)	72 (41,4%)	85 (49,7%)	87 (50,3%)
<b>ATC Name</b>				
Acetylsalicylsäure	79 (45,4%)	87 (50,0%)	88 (51,5%)	95 (54,9%)
Salbutamolsulfat	45 (25,9%)	53 (30,5%)	48 (28,1%)	70 (40,5%)
Influenza-Impfstoff	43 (24,7%)	42 (24,1%)	52 (30,4%)	43 (24,9%)
Paracetamol	43 (24,7%)	46 (26,4%)	59 (34,5%)	40 (23,1%)
Multivitamin	37 (21,3%)	47 (27,0%)	55 (32,2%)	54 (31,2%)
Omeprazol	42 (24,1%)	40 (23,0%)	52 (30,4%)	45 (26,0%)
Azithromycin	43 (24,7%)	41 (23,6%)	43 (25,1%)	48 (27,7%)
Ibuprofen	38 (21,8%)	28 (16,1%)	42 (24,6%)	51 (29,5%)
Esomeprazol Magnesium	35 (20,1%)	25 (14,4%)	35 (20,5%)	26 (15,0%)
Levofloxacin	35 (20,1%)	40 (23,0%)	38 (22,2%)	46 (26,6%)
Simvastatin	25 (14,4%)	36 (20,7%)	30 (17,5%)	32 (18,5%)
Prednison	27 (15,5%)	24 (13,8%)	27 (15,8%)	35 (20,2%)

Es wurde ein hoher Verbrauch von Begleitmedikation festgestellt, wobei die häufigsten Klassen von mehr als der Hälfte aller Patienten eingesetzt werden. Die Nutzung anderer Medikamente zur Behandlung der IPF (auch wenn in Deutschland zum Großteil ‚off-label‘, wie z.B. Prednison, Prednisolon, Azathioprin, Cyclophosphamid oder NAC) war niedrig und zwischen den Gruppen vergleichbar. Diese Substanzen wurden insgesamt in der

Behandlungsgruppe mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) von 13,2% (PIPF-004) bzw. 15,2% (PIPF-006) der Patienten eingesetzt, und in der Placebo-Gruppe von 14,9% (PIPF-004) bzw. 16,2% (PIPF-006) der Patienten verwendet. Systemische Kortikosteroide wurden in der Behandlungsgruppe mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) von 5,2% (PIPF-004) bzw. 3,5% (PIPF-006) der Patienten eingesetzt, und in der Placebo-Gruppe von 8,0% (PIPF-004) bzw. 6,4% (PIPF-006) der Patienten verwendet. Arzneimittel gegen eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) wurden in der Behandlungsgruppe mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) von 5,7% (PIPF-004) bzw. 6,4% (PIPF-006) der Patienten eingesetzt, und in der Placebo-Gruppe von 6,3% (PIPF-004) bzw. 8,7% (PIPF-006) der Patienten verwendet.

Insgesamt wurden zwischen den Studien oder Behandlungsgruppen nur kleine Unterschiede der Begleitmedikation festgestellt, die auch durch die Therapie nicht wesentlich beeinflusst wurde. Eine kleine Anzahl von Imbalanzen (definiert als Unterschied  $\geq 5\%$ ) in einzelnen Medikamenteneinsätzen ist ohne Einfluss auf das Gesamtergebnis. So haben in der Studie PIPF-004 5,2% mehr Patienten der Pirfenidon-Behandlungsgruppe Ibuprofen eingesetzt als in der Placebo-Gruppe, und 5,8% weniger Patienten der Pirfenidon-Behandlungsgruppe Acetylsalicylsäure, sowie 5,1% weniger Patienten Simvastatin eingesetzt. In der Studie PIPF-006 haben 6,0% mehr Patienten der Pirfenidon-Behandlungsgruppe Paracetamol eingesetzt als in der Placebo-Gruppe, und 8,9% weniger Patienten der Pirfenidon-Behandlungsgruppe Salbutamol eingesetzt.

Keiner dieser Werte ist aus Sicht des Herstellers oder der Zulassungsbehörden als relevant für eine Beeinflussung des Studienergebnisses betrachtet worden.

Daneben existieren Ergebnisse aus der begleitenden Marktbeobachtung in Japan, wo Shionogi am 15. Juni 2010 bereits den dritten jährlichen PSUR für Pirfenidon (Pirespa<sup>®</sup>) bei den Behörden eingereicht hat. Insgesamt 1415 Patienten sind in dem Programm registriert und haben Pirespa<sup>®</sup> erhalten. Die post-Marketing Verträglichkeitsergebnisse aus Japan sind den Europäischen Zulassungsbehörden mitgeteilt worden und in der Auflistung der Nebenwirkungen berücksichtigt.

**Fazit**

**Eine Vermeidung der Nebenwirkungen anderer in dieser Population eingesetzter Medikamente wurde nicht spezifisch untersucht und muss abgewogen werden mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die durch die Pirfenidon-Behandlung induziert werden. Insgesamt sind die häufigsten in den Studien und der japanischen Pharmakovigilanzenerhebung berichteten Nebenwirkungen Übelkeit, Hautausschlag, Müdigkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen (Sodbrennen) und Hautreaktionen aufgrund von Lichtempfindlichkeit (Photosensitivitätsreaktionen). Da**

- **die überwiegende Zahl der dokumentierten Meldungen Grad I und 2 Nebenwirkungen der CTCAE-Schweregrad-Skala betreffen,**
- **die Grad 3 und 4 Meldungen der CTCAE-Schweregrad-Skala numerisch vergleichbar sind,**
- **die Compliance insgesamt gut ist, weil nur ca. 20% der Patienten trotz TEAEs vorzeitig die Studie abgebrochen haben,**
- **sich ca. 90% der Studienteilnehmer der klinischen Phase-3-Studien PIPF-004 und PIPF-006 für eine Fortsetzung in der offenen Studie PIPF-002 bzw. PIPF-012 entschieden haben, und**
- **die Compliancerate innerhalb der Studien enorm hoch war (ca. 90% der Patienten nahmen 80%-100% der Studienmedikation ein),**

**wird auch von der Europäischen Zulassungsbehörde von der Abwesenheit schwerwiegender Risiken gesprochen.**

## **Bestimmung der Patientengruppe**

### **Patientenpopulation**

Neben der epidemiologischen Darstellung in (Modul 3, Kapitel 3.2.3.) gilt es, die Patientengruppe anhand der Patientenpopulation der vorhandenen Studien zu untersuchen. Das Zulassungsdossier enthält Ergebnisse von drei multizentrischen, randomisierten doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien, die die klinische Wirksamkeit von Pirfenidon bei Patienten mit IPF untersuchten. Davon sind 2 internationale (PIPF-004 und PIPF-006) durch InterMune als Sponsor durchgeführt worden, und eine in Japan durch Shionogi (SP3). Die beiden durch InterMune durchgeführten Phase-3 Studien betrachten identische Patientengruppen, so dass der Zusatznutzen von Pirfenidon nicht für einzelne Patientensubgruppen sondern nur für ein Patientengesamtkollektiv beschrieben werden kann. Nachfolgende Tabelle 4-42 zeigt wichtige Patientencharakteristika.

Tabelle 4-42: Demographische Charakteristika der Patienten in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 (alles randomisierte Patienten) (Tabelle 2.7.3-9 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

Demographische Parameter	Studie PIPF-004		Studie PIPF-006		Studien PIPF-004/PIPF-006	
	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=174)	Placebo (N=174)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=171)	Placebo (N=173)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=345)	Placebo (N=347)
Alter bei Randomisierung (Jahre)						
Durchschnitt $\pm$ SD	65,7 $\pm$ 8,15	66,3 $\pm$ 7,53	66,8 $\pm$ 7,90	67,0 $\pm$ 7,80	66,3 $\pm$ 8,03	66,6 $\pm$ 7,66
Median	66,0	67,0	67,0	68,0	67,0	68,0
Min, Max	45, 80	40, 79	45, 80	42, 80	45, 80	40, 80
Altersverteilung (Jahre), n (%)						
<55	16 (9,2%)	10 (5,7%)	11 (6,4%)	10 (5,8%)	27 (7,8%)	20 (5,8%)
55-64	59 (33,9%)	63 (36,2%)	59 (34,5%)	51 (29,5%)	118 (34,2%)	114 (32,9%)
65-74	72 (41,4%)	69 (39,7%)	64 (37,4%)	83 (48,0%)	136 (39,4%)	152 (43,8%)
»75	27 (15,5%)	32 (18,4%)	37 (21,6%)	29 (16,8%)	64 (18,6%)	61 (17,6%)
Geschlecht, n(%)						
Männlich	118 (67,8%)	128 (73,6%)	123 (71,9%)	124 (71,7%)	241 (69,9%)	252 (72,6%)
Weiblich	56 (32,2%)	46 (26,4%)	48 (28,1%)	49 (28,3%)	104 (30,1%)	95 (27,4%)
primäre Rasse, n (%)						
Kaukasisch	168 (96,6%)	168 (96,6%)	169 (98,8%)	171 (98,8%)	337 (97,7%)	339 (97,7%)
Afroamerikaner	2 (1,1%)	2(1,1%)	1 (0,6%)	2 (1,2%)	3 (0,9%)	4 (1,2%)
Asiate	2(1,1%)	4 (2,3%)	1 (0,6%)	0	3 (0,9%)	4 (12%)

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

Demographische Parameter	Studie PIPF-004		Studie PIPF-006		Studien PIPF-004/PIPF-006	
	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=174)	Placebo (N=174)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=171)	Placebo (N=173)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=345)	Placebo (N=347)
Ethnizität, n (%)						
Spanisch oder Latino	13 (7,5%)	13 (7,5%)	3 (1,8%)	3 (1,7%)	16 (4,6%)	16 (4,6%)
Nicht Spanisch oder Latino	161 (92,5%)	161 (92,5%)	168 (98,2%)	170 (98,3%)	329 (95,4%)	331 (95,4%)
Region						
USA	114 (65,5%)	114 (65,5%)	148 (86,5%)	150 (86,7%)	262 (75,9%)	264 (76,1%)
ROW	60 (34,5%)	60 (34,5%)	23 (13,5%)	23 (13,3%)	83 (24,1%)	83 (23,9%)
EU	34 (19,5%)	38 (21,8%)	23 (13,5%)	22 (12,7%)	57 (16,5%)	60 (17,3%)
Keine EU-Zugehörigkeit	26 (14,9%)	22 (12,6%)	0	1 (0,6%)	26 (7,5%)	23 (6,6%)
Gewicht (kg) (Ausgangswert <sup>9</sup> )						
Männlich						
N	118	128	123	124	241	252
Durchschnitt ±SD	91,3 ± 15,92	88,9 ± 16,10	95,4 ± 17,36	93,2 ± 15,09	93,4 ± 16,76	91,0 ± 15,74
Median	89,8	87,5	92,1	90,9	90,5	89,8
Min, Max	64, 148	56, 147	68, 168	66, 139	64, 168	56, 147
Weiblich						
N	56	46	48	49	104	95
Durchschnitt ±SD	77,0 ± 13,17	77,0 ± 14,61	76,6 ± 14,02	77,5 ± 14,81	76,8 ± 13,50	77,3 ± 14,64
Median	79,7	80,3	73,5	74,4	76,0	77,1
Min, Max	40, 107	48, 107	56, 120	40, 109	40, 120	40, 109

Demographische Parameter	Studie PIPF-004		Studie PIPF-006		Studien PIPF-004/PIPF-006	
	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=174)	Placebo (N=174)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=171)	Placebo (N=173)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=345)	Placebo (N=347)
BMI bei Baseline (kg/m <sup>2</sup> )						
Männlich						
N	118	128	123	124	241	252
Durchschnitt± SD	29,8 ± 4,10	29,8 ± 4,47	31,1 ± 4,67	30,4 ± 4,15	30,4 ± 4,43	30,1 ± 4,32
Median	29,7	29,1	30,1	29,9	29,8	29,5
Min, Max	22, 44	2.248	24, 44	23, 46	2.244	2.248
Weiblich						
N	56	46	48	49	104	95
Durchschnitt± SD	30,6 ± 4,35	30,3 ± 5,10	29,9 ± 5,33	30,2 ± 5,26	30,3 ± 4,82	30,2 ± 5,16
Median	30,9	30,0	29,5	29,7	30,5	29,7
Min, Max	21, 41	20, 42	22, 47	15, 41	21, 47	1.542

ROW = rest of the world (Rest der Welt - ohne USA); EU wird dargestellt durch Belgien, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Spanien, Polen, Vereinigtes Königreich und Schweiz; keine EU = Australien, Kanada und Mexiko

In der PIPF-004 Studie betrug das Durchschnittsgewicht (Ausgangswert) bei den Patienten, die 2403 mg Pirfenidon pro Tag erhielten, 91,3 kg bei den Männern und 77,0 kg bei den Frauen, was einer durchschnittlichen Pirfenidon-Tagesdosis zwischen 26,3 bis 31,2 mg/kg entsprach. In der PIPF-006 Studie betrug das Durchschnittsgewicht bei Studienbeginn in der 2403 mg/Tag Pirfenidon-Gruppe 95,4 kg bei den Männern und 76,6 kg bei den Frauen. Die durchschnittliche tägliche Pirfenidon-Dosis lag damit zwischen 25,2 bis 31,4 mg/kg. In der SP3-Studie betrug das Durchschnittsgewicht bei Studienbeginn bei den Patienten, die 1800 mg Pirfenidon pro Tag erhielten, 63,2 kg, entsprechend einer durchschnittlichen Tagesdosis von 28,5 mg/kg. In allen diesen drei Phase-3-Studien war demnach die gewichtete durchschnittliche Tagesdosis von Pirfenidon sehr ähnlich.

Die zuvor bereits gezeigte Tabelle 4-23 beschreibt zusätzlich die in der japanischen Phase-3-Studie eingeschlossene Patientenpopulation vergleichend.

Bei der Betrachtung der vorliegenden Studienpopulation ist bereits aufgrund der differenzierten Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten (notwendiger expliziter Ausschlusses anderer Ursachen einer fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung) sichergestellt, dass nur Patienten mit klinisch manifester IPF eingeschlossen wurden. Eine Auflistung der Kriterien ist in der nachfolgenden Tabelle 4-43 dargestellt:

Tabelle 4-43: Auswahlkriterien im Studienprotokoll für die Diagnose IPF bei PIPF-004 und PIPF-006 (Tabelle 2.7.3-2 aus SUMMARY OF CLINICAL EFFICACY)

Diagnose Kriterien im Studienprotokoll		Anleitung im Anhang der Studienprotokolle
1	Klinische Symptome im Einklang mit IPF, einschließlich des schleichenden Auftretens von ansonsten unerklärlicher Atemnot bei Anstrengung, in einer Zeit von $\geq 3$ Monaten	Keine Angabe
2	Diagnose IPF innerhalb von 48 Monaten vor/nach Randomisierung	Keine Angabe
3	Alter zwischen 40 und 80 Jahren, inklusive	Keine Angabe
4	Hochauflösender Computertomographie (HRCT)-Scan zeigt ein Muster von Erkrankung mit einer sicheren (definitiven) Röntgendiagnostik der gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (UIP)/IPF. Für Patienten mit einer chirurgischen Lungenbiopsie, die eine gesicherte oder definitive UIP zeigt, ist HRCT-Kriterium ausreichend.	<p>HRCT Charakteristika der UIP:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Präsenz von retikulärer Anomalie mit oder ohne Traktionsbronchiektasen mit basaler und peripherer Dominanz</li> <li>2. Präsenz von mikrozytären oder groben Honigwabemuster mit basaler und peripherer Dominanz</li> <li>3. Atypische Symptome fehlen, und zwar: <ul style="list-style-type: none"> <li>Mikronoppen sind nicht vorhanden</li> <li>Peribronchovaskuläre Knötchen sind nicht vorhanden</li> <li>Konsolidierung ist nicht vorhanden</li> <li>Honigwabenstruktur / retikuläre Opazität fehlt</li> </ul> </li> </ol> <p>Interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eindeutige IPF: Charakteristika 1, 2 und 3 werden erfüllt</li> <li>- Mögliche IPF: Charakteristika 1 und 3 werden erfüllt</li> </ul>

5	<p>Für Patienten &lt;50 Jahren: offene oder Video-assistierte Thorakoskopie (VATS) Lungenbiopsie zeigt gesicherte oder wahrscheinliche UIP innerhalb von 48 Monaten nach Randomisierung. Darüber hinaus gibt es keine Funktionen zur Unterstützung einer alternativen Diagnose bei einer transbronchialen Biopsie oder bronchoalveoläre Lavage (BAL), falls durchgeführt.</p>	<p>Siehe Tabelle 2.7.3-3 in SUMMARY OF CLINICAL EFFICACY</p>
6	<p>Für Patienten im Alter <math>\geq 50</math> Jahre: Mindestens einer der folgenden Befunde, sowie die Abwesenheit von Befunden, die eine alternative Diagnose unterstützen, innerhalb von 48 Monaten vor/nach Randomisierung:</p> <p>a. Offene oder VATS Lungenbiopsie zeigen eine sichere oder wahrscheinliche UIP (siehe oben)</p> <p>b. Die transbronchiale Biopsie unterstützt keine alternative Diagnose. Diese alternative Diagnose umfassen die granulomatöse Erkrankung, Sarkoidose und hypersensitive Pneumonie, sind jedoch nicht auf diese begrenzt.</p> <p>c. BAL zeigt keine Merkmale, um eine alternative Diagnose zu unterstützen.</p>	<p>Guidelines für die pathologische Diagnose von UIP (im klinischen Setting von IPF)  Folgende Charakteristika zur Kenntnisnahme:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegen von chronischer interstitiellen Fibrose mit fibrotischer Narbenbildung und/oder Wabenveränderung</li> <li>2. Vorliegen von lückenhafter Beteiligung des Lungenparenchyms</li> <li>3. Vorliegen von Fibroblasten-Herden, fokale und in der Regel an der Schnittstelle zwischen Narbe und normaler Lungenfunktion</li> <li>4. Fehlen von: <ul style="list-style-type: none"> <li>hyalinen Membranen</li> <li>Zusammenhängenden Bereichen radiologischer Verdichtung (Pneumoniezeichen)</li> <li>Granulomatöse Entzündung</li> <li>Gezeichnete interstitielle Entzündung (außerhalb einer Wabe) überschattet die Eigenschaften in 1, 2, 3 oben zusammengefasst: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sichere UIP: Charakteristika 1 bis 4 sind erfüllt</li> <li>- Mögliche UIP: Charakteristika 1, 3 und 4 sind erfüllt</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol> <p>ODER</p> <p>Charakteristika 1, 2 und 4 sind im entsprechenden klinischen und radiologischen Setting erfüllt</p>

### Kein Ausschluss Subgruppen

Im weiteren Auswertungsprozess des Zulassungsverfahrens wurden Analysen durchgeführt, um möglicherweise weitere Patientensubgruppen zu identifizieren, die von einer Behandlung mit Pirfenidon besonders profitieren können. Dabei wurden die nachfolgend als Spiegelstrichliste aufgelisteten Subgruppen bezüglich einer Veränderungen der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen Behandlung untersucht. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in den bisher durchgeführten Studien keine Patientensubgruppen identifiziert werden konnten, die von der Behandlung mit Pirfenidon besonders profitieren. Insgesamt wurden die Veränderungen / die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen Behandlung in folgenden Subgruppen analysiert:

- Geschlecht (männlich, weiblich).
- Alter (<65 Jahre, 65–74 Jahre, ≥75 Jahre).
- Weiße vs. Nicht-weiße Hautfarbe.
- Geographische Region (USA, ROW).
- Zeit von Diagnosestellung bis zur Randomisierung (<1 Jahr, ≥1 Jahr) sowie
- Schweregrad der IPF (FVC <70% des Sollwertes, zwischen 70% und 80%, ≥80% des Sollwertes).

Alle Subgruppenanalysen wurden so angelegt, dass gepoolte Daten aus den Studien PIPF-004 und PIPF-006 genutzt werden konnten.

Wie in der nachfolgenden Abbildung 4-10 gezeigt, finden sich in der Analyse der Veränderungen / der Abnahme der FVC-Werte in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen Behandlung keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Behandlung und den Subgruppen:

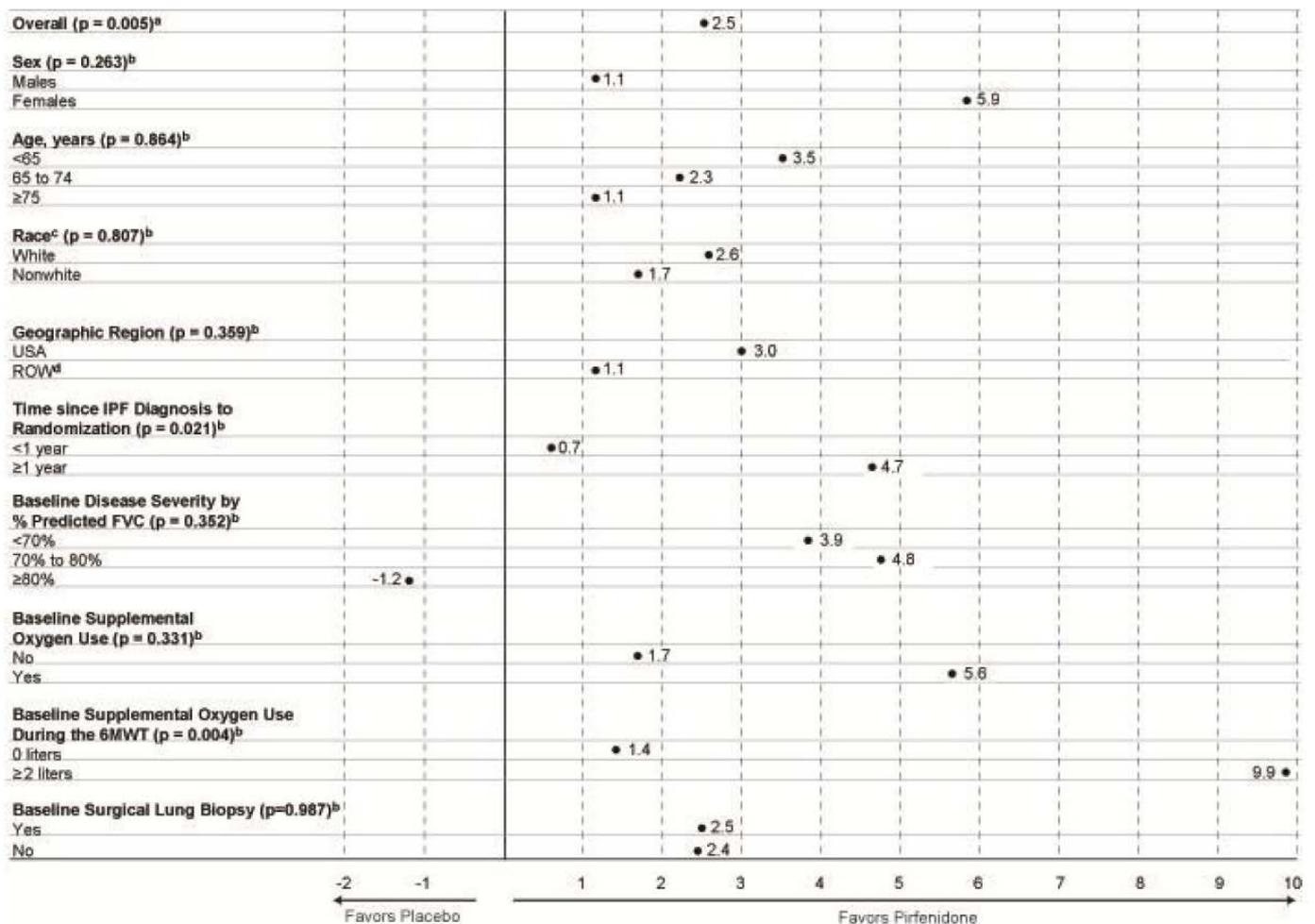
- Geschlecht (p = 0,263).
- Alter (p = 0,864).
- Hautfarbe (, weiß‘/‘Nicht-weiß‘) (p=0,807).
- geographische Herkunft (Region) (p=0,359).
- Schweregrad der IPF zum Studienstart (p=0,352) und
- zusätzliche Sauerstoff-Langzeittherapie zum Studienstart (p=0,331).

Dagegen gab es zwei Hinweise auf einen Zusammenhang:

- Einmal zwischen dem Behandlungsbeginn in der Studie seit IPF-Diagnosestellung bis zur Randomisierung ( $p=0,021$ : wenn die Diagnose mehr als ein Jahr zurückliegt, gibt es einen stärkeren Behandlungseffekt), und
- Wenn Patienten bereits zum Zeitpunkt des Studienstarts während des 6-Minuten-Gehstrecken-Tests zusätzlichen Sauerstoff einsetzen mussten ( $p=0,004$ ).

Alle Subgruppenanalysen zeigen sehr konsistent den Vorteil der Behandlung mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) vs. Placebo.

Abbildung 4-10: Subgruppen-Analyse der mittleren Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen zwischen Pirfenidon 2403 mg/Tag und Placebo in der durchschnittlichen Veränderung von Baseline bis Woche 72 in der gepoolten Analyse (Abb. 2.7.3-15 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)



Beachte: Fehlende Werte: Wenn der Patient bei einer Protokoll-spezifizierten Untersuchung am Leben war, wurde die Methode der kleinsten Quadrate genutzt. Wenn ein Patient am oder vor dem Protokoll-spezifischen Termin starb, wurde Null für die Bewertung eingetragen. Wenn ein Patient nicht früh genug randomisiert wurde, um eine spezielle Untersuchung am Ende der Studie zu haben, wurde keine Berechnung durchgeführt.

<sup>a</sup> Rank ANCOVA, Vergleich Pirfenidon 2403 mg/Tag mit Placebo

<sup>b</sup> Rank ANCOVA für Interaktion zwischen Behandlungsarmen und Subgruppen

<sup>c</sup> Hispanische/Latino-Bevölkerung gruppiert mit 'non-white'-Gruppen in Subgruppenanalyse.

<sup>d</sup> ROW beinhaltet Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Mexiko, Polen, Spanien, Schweiz, Großbritannien

Insgesamt ist deutlich erkennbar, dass sich die mittlere Abnahme des FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen in der Behandlungsgruppe mit Pirfenidon 2403mg/Tag durchgängig besser darstellt als die FVC-Entwicklung unter Placebobehandlung. Interessant ist, dass Patienten, die schon eine Sauerstoffbegleittherapie haben (und diese auch nutzen), mehr von der Behandlung profitieren als diejenigen ohne eine entsprechende Sauerstoffbegleittherapie. Ein Ausschluss einzelner Subgruppen aus der zugelassenen Indikation ist nicht durch die Subgruppenanalyse zu rechtfertigen und sollte vermieden werden.

### Keine Dosisanpassung

Auch ist die zugelassene Dosierung für alle Patientengruppen indiziert, wie das nachfolgende Chart untermauert:

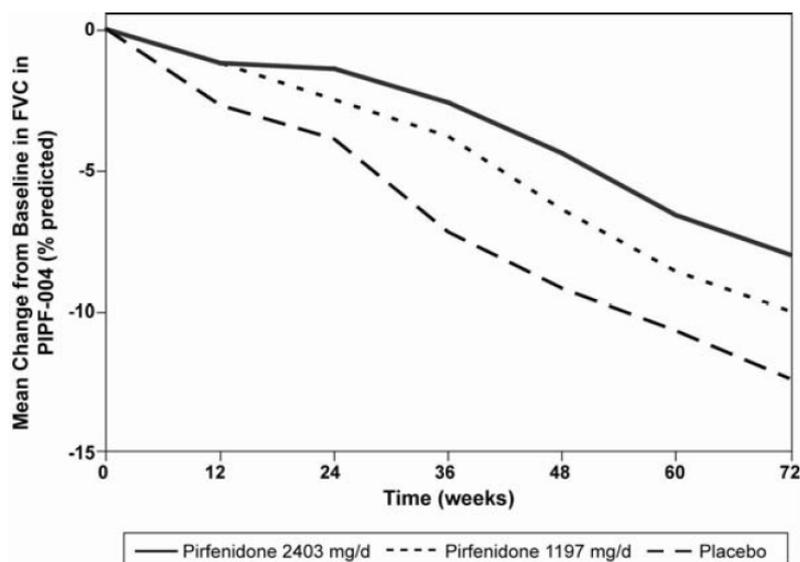


Abbildung 4-11: Vergleich der mittleren Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen zwischen Pirfenidon 1197mg/Tag, 2403 mg/Tag und Placebo in der durchschnittlichen Veränderung von Baseline bis Woche 72 in PIPF-004 (Abb. 2.7.3-16 des ‚Summary of Clinical Efficacy‘-Reports)

Die deutlich bessere Wirksamkeit der 2403 mg/Tag Dosierung stellt sich sowohl gegenüber der etwa halben Dosierung (1197mg/Tag in der PIPF-004) als auch gegenüber Placebo dar. Daher wird für Pirfenidon keine Dosisanpassung nach Geschlecht, Alter, Rasse, geographischer Herkunft (Region), Zeit von Diagnosestellung bis zur Randomisierung und Schweregrad der IPF empfohlen.

### Von der Behandlung mit Pirfenidon ausgeschlossene Patientengruppen

Nicht profitieren bzw. durch EU Risk Managementplan ausgeschlossen sind folgende Untergruppen:

- Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen oder terminaler Leberinsuffizienz.
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30ml/min) oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz.
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Pirfenidon oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die gleichzeitig mit Fluvoxamin behandelt werden (EU Risk Management Plan 1.8.2, Anhang I).

### Fazit

**Alle Patientengruppen im Rahmen der zugelassenen Indikation profitieren gleichermaßen von der Behandlung mit Pirfenidon. Es lassen sich daher keine Subgruppen von der Behandlung ausschließen. Für alle in der Fachinformation genannten „Erwachsene(n) mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose“ besteht daher ein beträchtlicher Zusatznutzen.**

*Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-44: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose	Beträchtlich

## **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.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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 bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

### **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.*

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

### **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 bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) 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<sup>16</sup>) 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
- ggf. 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 bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 ist dieser Teil von Modul 4 nicht auszufüllen.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

<b>Studienname</b>	<b>Ablageort</b>
<b>PASS</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-PASS
<b>PIPF-001</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-PIPF-001
<b>PIPF-002</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-PIPF-002
<b>PIPF-003</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-PIPF-003
<b>PIPF-004</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-PIPF-004
<b>PIPF-005</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-PIPF-005
<b>PIPF-006</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-PIPF-006
<b>PIPF-007</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-PIPF-007
<b>PIPF-008</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-PIPF-008
<b>PIPF-009</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\ Studie-PIPF-009

<b>PIPF-010</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-PIPF-010
<b>PIPF-011</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-PIPF-011
<b>PIPF-012</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-PIPF-012
<b>PIPF-016</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\ Studie-PIPF-016
<b>SP2</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-SP2
<b>SP3</b>	DVD:\Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-SP3

#### 4.7 Referenzliste

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

ATS/ERS 2000. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*, 161, (2 Pt 1) 646-664 available from: PM:10673212

Ref ID: 06

ATS/ERS 2002. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, (2) 277-304 available from: PM:11790668

Ref ID: 21

ATS/ERS, Raghu, G., Collard, H.R., Egan, J.J., Martinez, F.J., Behr, J., Brown, K.K., Colby, T.V., Cordier, J.F., Flaherty, K.R., Lasky, J.A., Lynch, D.A., Ryu, J.H., Swigris, J.J., Wells, A.U., Ancochea, J., Bouros, D., Carvalho, C., Costabel, U., Ebina, M., Hansell, D.M., Johkoh, T., Kim, D.S., King, T.E., Jr., Kondoh, Y., Myers, J., Muller, N.L., Nicholson, A.G., Richeldi, L., Selman, M., Dudden, R.F., Griss, B.S., Protzko, S.L., & Schunemann, H.J. 2011. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 183, (6) 788-824 available from: PM:21471066

Ref ID: 03

Azuma, A. 2010. Pirfenidone: antifibrotic agent for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert.Rev Respir Med*, 4, (3) 301-310 available from: PM:20524912

Ref ID: 12

Azuma, A., Nukiwa, T., Tsuboi, E., Suga, M., Abe, S., Nakata, K., Taguchi, Y., Nagai, S., Itoh, H., Ohi, M., Sato, A., & Kudoh, S. 2005. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 171, (9) 1040-1047 available from: PM:15665326

Ref ID: 19

Cahalin, L.P., Mathier, M.A., Semigran, M.J., Dec, G.W., & DiSalvo, T.G. 1996. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest*, 110, (2) 325-332 available from: PM:8697828

Ref ID: 24

Caminati, A., Bianchi, A., Cassandro, R., Mirenda, M.R., & Harari, S. 2009. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 103, (1) 117-123 available from: PM:18786822

Ref ID: 08

Chang, J.A., Curtis, J.R., Patrick, D.L., & Raghu, G. 1999. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest*, 116, (5) 1175-1182 available from: PM:10559073

Ref ID: 35

Cochrane Library. Cochrane Handbuch. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook502/> . 2009.

Ref ID: 38

Ref Type: Online Source

Collard, H.R., King, T.E., Jr., Bartelson, B.B., Vourlekis, J.S., Schwarz, M.I., & Brown, K.K. 2003. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 168, (5) 538-542 available from: PM:12773325

Ref ID: 18

Collard, H.R., Moore, B.B., Flaherty, K.R., Brown, K.K., Kaner, R.J., King, T.E., Jr., Lasky, J.A., Loyd, J.E., Noth, I., Olman, M.A., Raghu, G., Roman, J., Ryu, J.H., Zisman, D.A., Hunninghake, G.W., Colby, T.V., Egan, J.J., Hansell, D.M., Johkoh, T., Kaminski, N., Kim, D.S., Kondoh, Y., Lynch, D.A., Muller-Quernheim, J., Myers, J.L., Nicholson, A.G., Selman, M., Toews, G.B., Wells, A.U., & Martinez, F.J. 2007. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 176, (7) 636-643 available from: PM:17585107

Ref ID: 13

De Vries, J., Kessels, B.L., & Drent, M. 2001. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J*, 17, (5) 954-961 available from: PM:11488332

Ref ID: 36

du Bois, R.M. 2010. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Nat.Rev Drug Discov., 9, (2) 129-140 available from: PM:20094055

Ref ID: 05

du Bois, R.M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., Kartashov, A., Lancaster, L., Noble, P.W., Sahn, S.A., Szwarcberg, J., Thomeer, M., Valeyre, D., & King, T.E., Jr. 2011. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med, 183, (9) 1231-1237 available from: PM:21131468

Ref ID: 14

EMA. Esbriet: EPAR Produktinformation.

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002154/WC500103049.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf) . 2011a.

Ref ID: 44

Ref Type: Online Source

EMA. Public summary of opinion on orphan designation . Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis . 24-5-2011b.

Ref ID: 04

Ref Type: Generic

Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden . 2000.

Ref ID: 01

Ref Type: Generic

Flaherty, K.R., Mumford, J.A., Murray, S., Kazerooni, E.A., Gross, B.H., Colby, T.V., Travis, W.D., Flint, A., Toews, G.B., Lynch, J.P., III, & Martinez, F.J. 2003. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 168, (5) 543-548 available from: PM:12773329

Ref ID: 15

G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 9-4-2011.

Ref ID: 02

Ref Type: Generic

Grover, F.L., Barr, M.L., Edwards, L.B., Martinez, F.J., Pierson, R.N., III, Rosengard, B.R., & Murray, S. 2003. Thoracic transplantation. Am J Transplant, 3 Suppl 4, 91-102 available from: PM:12694053

Ref ID: 41

Hallstrand, T.S., Boitano, L.J., Johnson, W.C., Spada, C.A., Hayes, J.G., & Raghu, G. 2005. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J, 25, (1) 96-103 available from: PM:15640329

Ref ID: 25

Hochgerner, M. Die symptomatische Behandlung akuter Dyspnoe bei Patienten mit Herzinsuffizienz. 2008.

Ref ID: 46

Ref Type: Generic

Holland, A. & Hill, C. 2008. Physical training for interstitial lung disease. Cochrane Database.Syst.Rev (4) CD006322 available from: PM:18843713

Ref ID: 29

Intermune. A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Study Report - PIPF-006. 30-9-2009a.

Ref ID: 47

Ref Type: Generic

Intermune. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3, Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Study Report - PIPF-004. 26-6-2009b.

Ref ID: 0348

Ref Type: Generic

Intermune. Modul 2.7.3 SUMMARY OF CLINICAL EFFICACY. 2010a.

Ref ID: 49

Ref Type: Generic

Intermune. Module 1.8.2 Information relating to Phramacovigilance; EU RISK MANAGEMENT PLAN. 15-12-2010b.

Ref ID: 45

Ref Type: Generic

Intermune. Pirfenidon Briefing Document, FDA. 2010c.

Ref ID: 42

Ref Type: Generic

Intermune. Clinical Overview 2.5. 2010d.

Ref ID: 07

Ref Type: Generic

Intermune. Modul 2.7.4. 2011.

Ref ID: 43

Ref Type: Generic

Jegal, Y., Kim, D.S., Shim, T.S., Lim, C.M., Do, L.S., Koh, Y., Kim, W.S., Kim, W.D., Lee, J.S., Travis, W.D., Kitaichi, M., & Colby, T.V. 2005. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 171, (6) 639-644 available from: PM:15640368

Ref ID: 16

Jones, P.W. 2005. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD., 2, (1) 75-79 available from: PM:17136966

Ref ID: 52

King, T.E., Jr., Safrin, S., Starko, K.M., Brown, K.K., Noble, P.W., Raghu, G., & Schwartz, D.A. 2005. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 127, (1) 171-177 available from: PM:15653980

Ref ID: 09

King, T.E., Jr., Schwarz, M.I., Brown, K., Tooze, J.A., Colby, T.V., Waldron, J.A., Jr., Flint, A., Thurlbeck, W., & Cherniack, R.M. 2001. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 164, (6) 1025-1032 available from: PM:11587991

Ref ID: 11

Krishnan, V., McCormack, M.C., Mathai, S.C., Agarwal, S., Richardson, B., Horton, M.R., Polito, A.J., Collop, N.A., & Danoff, S.K. 2008. Sleep quality and health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 134, (4) 693-698 available from: PM:18625669

Ref ID: 33

Latsi, P.I., du Bois, R.M., Nicholson, A.G., Colby, T.V., Bisirtzoglou, D., Nikolakopoulou, A., Veeraraghavan, S., Hansell, D.M., & Wells, A.U. 2003. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*, 168, (5) 531-537 available from: PM:12791580

Ref ID: 10

Lederer, D.J., Arcasoy, S.M., Wilt, J.S., D'Ovidio, F., Sonett, J.R., & Kawut, S.M. 2006. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 174, (6) 659-664 available from: PM:16778159

Ref ID: 26

Lettieri, C.J., Nathan, S.D., Browning, R.F., Barnett, S.D., Ahmad, S., & Shorr, A.F. 2006. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 100, (10) 1734-1741 available from: PM:16545950

Ref ID: 27

Ley, B., Collard, H.R., & King, T.E., Jr. 2011. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 183, (4) 431-440 available from: PM:20935110

Ref ID: 51

Mador, M.J., Bozkanat, E., Aggarwal, A., Shaffer, M., & Kufel, T.J. 2004. Endurance and strength training in patients with COPD. *Chest*, 125, (6) 2036-2045 available from: PM:15189919

Ref ID: 22

Martinez, T.Y., Pereira, C.A., dos Santos, M.L., Ciconelli, R.M., Guimaraes, S.M., & Martinez, J.A. 2000. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 117, (6) 1627-1632 available from: PM:10858394

Ref ID: 37

Miyamoto, S., Nagaya, N., Satoh, T., Kyotani, S., Sakamaki, F., Fujita, M., Nakanishi, N., & Miyatake, K. 2000. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 161, (2 Pt 1) 487-492 available from: PM:10673190

Ref ID: 23

Spagnolo, P., Del, G.C., Luppi, F., Cerri, S., Balduzzi, S., Walters, E.H., D'Amico, R., & Richeldi, L. 2010. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database.Syst.Rev* (9) CD003134 available from: PM:20824834

Ref ID: 20

Swigris, J.J., Kuschner, W.G., Jacobs, S.S., Wilson, S.R., & Gould, M.K. 2005. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax*, 60, (7) 588-594 available from: PM:15994268

Ref ID: 32

Swigris, J.J., Olson, A.L., Shlobin, O.A., Ahmad, S., Brown, K.K., & Nathan, S.D. 2011. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 16, (3) 439-445 available from: PM:20946337

Ref ID: 28

Swigris, J.J., Wilson, S.R., Green, K.E., Sprunger, D.B., Brown, K.K., & Wamboldt, F.S. 2010. Development of the ATAQ-IPF: a tool to assess quality of life in IPF. *Health Qual.Life Outcomes*, 8, 77 available from: PM:20673370

Ref ID: 31

Trulock, E.P., Edwards, L.B., Taylor, D.O., Boucek, M.M., Keck, B.M., & Hertz, M.I. 2005. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report--2005. *J Heart Lung Transplant*, 24, (8) 956-967 available from: PM:16102428

Ref ID: 40

Ueda, T., Ohta, K., Suzuki, N., Yamaguchi, M., Hirai, K., Horiuchi, T., Watanabe, J., Miyamoto, T., & Ito, K. 1992. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis*, 146, (1) 266-268 available from: PM:1320820

Ref ID: 30

Weber, F. T. & Intermune. Posthoc Analyses of the Capacity Studies applying the newly developed, first IPF specific health outcome score SGRQ-I. 1-4. 2011.

Ref ID: 50

Ref Type: Generic

Yorke, J., Jones, P.W., & Swigris, J.J. 2010. Development and validity testing of an IPF-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire. *Thorax*, 65, (10) 921-926 available from: PM:20861296

Ref ID: 39

Zappala, C.J., Latsi, P.I., Nicholson, A.G., Colby, T.V., Cramer, D., Renzoni, E.A., Hansell, D.M., du Bois, R.M., & Wells, A.U. 2010. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 35, (4) 830-836 available from: PM:19840957

Ref ID: 17

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit  
Ausschlussgrund**

*Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des  
Ausschlussgrunds auf.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-45 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.  
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

**Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-46 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

**Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-47 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 4-47 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-47 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	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	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

*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 4-48 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: \_\_\_\_\_

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. 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 (z. B. 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 (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte 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 bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte 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 (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. 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 Behandlern

#### 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:

---

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler 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 (d. h. 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 (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. 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, z. B. 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.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden*

*muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- 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 (z. B. 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. 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 (u. a. 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *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 i. d. R. 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---