



IQWiG-Berichte – Nr. 790

**Nintedanib
(idiopathische Lungenfibrose) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-36
Version: 1.0
Stand: 11.07.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.04.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-36

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Thomas O. F. Wagner, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Christina Braun
- Catharina Brockhaus
- Katharina Hirsch
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Nintedanib, Idiopathische Lungenfibrose, Nutzenbewertung, NCT01335464, NCT01335477, NCT01979952, NCT01170065

Keywords: Nintedanib, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Benefit Assessment, NCT01335464, NCT01335477, NCT01979952, NCT01170065

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	22
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	24
2.4.3 Ergebnisse	27
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	40
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	40
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	40
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	44
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	45
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	51
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	51
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	51
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	51
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	51
2.7.3.2 Studienpool	53
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	53
2.7.4.1 Studiendesign und Population	53
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	54
2.7.4.3 Ergebnisse	56

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	56
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	57
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	67
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	67
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	67
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	67
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	68
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	68
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	68
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	68
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	69
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	69
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	69
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	69
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	69
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	73
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	73
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	73
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	73
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	73
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	75
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	75
3.2.1	Behandlungsdauer	76
3.2.2	Verbrauch	76
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	76
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	76
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	76

3.2.6	Versorgungsanteile	76
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	77
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	78
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	78
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	79
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	79
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
5	Literatur	82
Anhang A	– Metaanalysen.....	86
Anhang B	– Kaplan-Meier-Kurven	91
B.1	– Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie INPULSIS 1	91
B.2	– Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie INPULSIS 2	93
B.3	– Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie 1199.187	94
B.4	– Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie TOMORROW	95
Anhang C	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	97
Anhang D	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib.....	3
Tabelle 3: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nintedanib.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	20
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	22
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	24
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	25
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	28
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	29
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	30
Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	34
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	42
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC.....	44
Tabelle 18: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45
Tabelle 19: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	78
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	79
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	79
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 1)	98
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 1)	99

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 1)	100
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 2)	103
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 2)	104
Tabelle 27: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 2)	105
Tabelle 28: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (1199.187).....	108
Tabelle 29: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (1199.187).....	109
Tabelle 30: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (1199.187).....	109
Tabelle 31: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (TOMORROW).....	110
Tabelle 32: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (TOMORROW).....	111
Tabelle 33: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (TOMORROW).....	112

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Effektschätzer für die Validierung von FVC als Surrogat des Gesamtüberlebens für erwachsene Patientinnen und Patienten mit IPF	71
Abbildung 2: Metaanalyse, Gesamtüberleben, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Hazard Ratio	86
Abbildung 3: Metaanalyse, adjudizierte akute Exazerbationen, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Hazard Ratio	86
Abbildung 4: Metaanalyse, Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko	86
Abbildung 5: Metaanalyse, Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz	87
Abbildung 6: Metaanalyse, Dyspnoe (SOBQ), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz	87
Abbildung 7: Metaanalyse, SGRQ, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz	87
Abbildung 8: Metaanalyse, SGRQ, Hedges' g, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz	87
Abbildung 9: Metaanalyse, SUEs, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko	88
Abbildung 10: Metaanalyse, Abbruch wegen UEs, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko	88
Abbildung 11: Metaanalyse, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko	88
Abbildung 12: Metaanalyse, Diarrhö (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko	89
Abbildung 13: Metaanalyse, Erbrechen (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko	89
Abbildung 14: Metaanalyse, Übelkeit (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko	89
Abbildung 15: Metaanalyse, Schmerzen Oberbauch (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko	90
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	91
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für akute Exazerbationen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	92
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	93
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für akute Exazerbationen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	94

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Exazerbationen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	95
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Versorgung mit Sauerstoff – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	96

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALAT	Latin American Thoracic Association
ATS	American Thoracic Society
BSC	Best supportive Care
CASA-Q	Cough and Sputum Assessment Questionnaire
DL _{CO}	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
EQ-5D VAS	European Quality of Life – 5 Dimensions visuelle Analogskala
ERS	European Respiratory Society
FVC	forcierte Vitalkapazität
JRS	Japanese Respiratory Society
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRCT	High Resolution Computed Tomography (hochauflösende Computertomografie)
HRCT-QLF	HRCT-Quantitative Lung Fibrosis Score (quantitativer Lungenfibrosescore)
IPD	individuelle Patientendaten
IIP	idiopathische interstitielle Pneumonie
IPF	idiopathische Lungenfibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation carried forward
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NRI	Non-Responder-Imputation
P(A-a)O ₂	Alveolo-arterial oxygen gradient (Alveolo-arterieller Sauerstoffdruckgradient)
PaO ₂	Arterial Oxygen partial Pressure (arterieller Sauerstoffpartialdruck)
PGI-C	Patient's Global Impression of Change
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SGRQ-I	St. George's Respiratory Questionnaire – IPF-specific version
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOBQ	Shortness of Breath Questionnaire

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nintedanib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Nintedanib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.04.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA

veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nintedanib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.04.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich eine Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)	Pirfenidon (nur für Patientinnen oder Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung) oder Best supportive Care ^{b, c}

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
c: Der G-BA weist darauf hin, dass eine Lungentransplantation für Patientinnen und Patienten mit IPF grundsätzlich als Therapieoption in Betracht kommt, jedoch u. a. vor dem Hintergrund der limitierten Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen nicht von einer regelhaften Therapieoption ausgegangen werden kann. Dennoch könnten Patientinnen und Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patientinnen und Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPF: idiopathische Lungenfibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt Best supportive Care (BSC) als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA.

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

Ergebnisse

Studiendesign

Bei den Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 handelt es sich um 2-armige, im Verhältnis 3:2 randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien mit identischem Studiendesign und einer Behandlungsdauer von jeweils 52 Wochen. Der Vergleich erfolgte zwischen Nintedanib 150 mg 2-mal täglich und Placebo.

Die Studie 1199.187 ist eine randomisierte (Verhältnis 1:1) Phase-IIIb-Studie zum Vergleich von Nintedanib 150 mg 2-mal täglich vs. Placebo. Ursprünglich war sie auf eine Behandlungsdauer von 52 Wochen angelegt. Im Rahmen eines globalen Amendments wurde die 2-armige verblindete Phase auf 24 Wochen verkürzt.

Die Studie TOMORROW ist eine 5-armige, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-II-Dosisfindungsstudie mit einer Studiendauer von 52 Wochen. Von den 5 Armen werden die Studienarme Placebo sowie Nintedanib 150 mg 2-mal täglich in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Eingeschlossen wurden in alle 4 Studien jeweils Erwachsene im Alter ≥ 40 Jahren mit einer gemäß internationalen Leitlinien [3,4] diagnostizierten IPF. In die Studie INPULSIS 1 wurden insgesamt 515 Erwachsene eingeschlossen (Nintedanib + BSC: 309, Placebo + BSC: 206), in INPULSIS 2 waren es 551 Erwachsene (Nintedanib + BSC: 331, Placebo + BSC: 220). In die Studie 1199.187 wurden insgesamt 113 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (Nintedanib + BSC: 56, Placebo + BSC: 57) und in TOMORROW 173 (Nintedanib + BSC: 86, Placebo + BSC: 87).

Die Behandlung mit Nintedanib erfolgte in allen 4 Studien gemäß Fachinformation. Beim Auftreten von UEs war in allen Studien eine Dosisreduktion auf 100 mg Nintedanib 2-mal täglich oder eine Therapieunterbrechung vorgesehen. In den beiden INPULSIS-Studien sowie in 1199.187 war nach Abklingen der UEs eine Re-Eskalation der Dosierung auf 150 mg 2-mal täglich vorgesehen bzw. eine Wiederaufnahme der Therapie vorzugsweise mit der reduzierten (100 mg 2-mal täglich) oder auch der ursprünglichen Dosierung (150 mg 2-mal täglich) möglich. In TOMORROW war eine Wiederaufnahme der Therapie oder eine Re-Eskalation der Dosierung nicht vorgesehen. Es wird aber nicht von einem relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung ausgegangen.

Primärer Endpunkt war in den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und TOMORROW die jährliche Abnahme der FVC. In der Studie 1199.187 war die Veränderung des HRCT-QLF-Scores (hochauflösende Computertomografie – quantitativer Lungenfibrosescore) der primäre Endpunkt. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in allen 4 Studien zu Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu UEs erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW wird aufgrund der in Leitlinien gegebenen Empfehlungen und aufgrund der Informationen, die in den Studien zur Begleitmedikation vorliegen, und trotz des Vergleichs gegen Placebo davon ausgegangen, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in allen 4 eingeschlossenen Studien eine Best supportive Care im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten.

Die Vergleichstherapie wird im Folgenden als Placebo + BSC benannt, die Intervention als Nintedanib + BSC.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 4 Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht für die Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 der Einschätzung des pU. TOMORROW hat der pU nicht eingeschlossen und daher in Modul 4 A keine Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials vorgenommen.

INPULSIS 1 und INPULSIS 2

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, Husten (CASA-Q), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ), SUEs, Abbruch wegen UEs und des spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für beide Studien als niedrig bewertet. Für den Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien als hoch bewertet. Unterschiede im Verzerrungspotenzial zwischen beiden Studien gibt es für die Endpunkte adjudizierte akute Exazerbationen und Dyspnoe (SOBQ). Während das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieses Endpunkts in INPULSIS 2 als niedrig bewertet wird, wird es in INPULSIS 1 als hoch bewertet.

1199.187

Für die Studie 1199.187 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, adjudizierte akute Exazerbationen, Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest), SUEs, Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Dyspnoe (SOBQ) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) wird als hoch bewertet.

TOMORROW

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, akute Exazerbationen, Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Metaanalyse der 4 Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Adjudizierte akute Exazerbationen

Für den Endpunkt Zeit bis zur 1. adjudizierten akuten Exazerbation zeigt sich in der Metaanalyse der 4 Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nintedanib + BSC. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC.

Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff

Für den in TOMORROW erhobenen Endpunkt Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C)

In der Metaanalyse zu INPULSIS 1 und INPULSIS 2 zeigt sich für den Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Der Effekt bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest)

Für den in 1199.187 und TOMORROW erhobenen Endpunkt Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) ist kein geeignetes statistisches Modell mit sinnvoll interpretierbarem Konfidenzintervall für eine Metaanalyse verfügbar. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Grundlage der Ergebnisse der Einzelstudien 1199.187 und TOMORROW, indem geprüft wird, ob die Effekte gleichgerichtet sind.

Für den Endpunkt Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) zeigt sich weder in 1199.187 noch in TOMORROW ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Husten (CASA-Q)

In der Metaanalyse der 2 Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 zeigt sich für den Endpunkt sowohl in den Hustensymptomen als auch in der Hustenbelastung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dyspnoe (SOBQ)

Für den Endpunkt Dyspnoe (SOBQ) ist kein statistisches Modell mit sinnvoll interpretierbarem Konfidenzintervall für eine Metaanalyse verfügbar. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Grundlage der Ergebnisse der Einzelstudien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 indem geprüft wird, ob die Effekte gleichgerichtet sind. Es zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse zu INPULSIS 1 und INPULSIS 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nintedanib + BSC. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)

Für den in allen 4 Studien erhobenen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ, ist kein geeignetes statistisches Modell mit sinnvoll interpretierbarer Effektschätzung und sinnvoll interpretierbarem Konfidenzintervall für eine Metaanalyse verfügbar. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Grundlage der Ergebnisse der 4 Einzelstudien indem geprüft wird, ob die Effekte gleichgerichtet sind.

Bezogen auf die statistische Signifikanz sind die Ergebnisse gleichgerichtet. Jedoch zeigen sich für das Hedges' g keine gleichgerichteten Effekte bezogen auf den Irrelevanzbereich von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. In der Gesamtaussage zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse über die 4 eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse über die 4 eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifisches UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Metaanalyse über die 4 eingeschlossenen Studien zeigt sich für das spezifische UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Für den Endpunkt liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und ein negativer Effekt für Nintedanib + BSC gegenüber BSC, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Beleg und dem Ausmaß beträchtlich.

Der positive Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, der negative Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Der negative Effekt in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts stellt den Vorteil bei Exazerbationen nicht gänzlich infrage, führt jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit IPF einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC gegenüber BSC

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

Tabelle 3: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)	Pirfenidon (nur für Patientinnen oder Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung) oder Best supportive Care ^{b, c}	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c: Der G-BA weist darauf hin, dass eine Lungentransplantation für Patientinnen und Patienten mit IPF grundsätzlich als Therapieoption in Betracht kommt, jedoch u. a. vor dem Hintergrund der limitierten Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen nicht von einer regelhaften Therapieoption ausgegangen werden kann. Dennoch könnten Patientinnen und Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patientinnen und Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPF: idiopathische Lungenfibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ergibt sich eine Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt ist.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nintedanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)	Pirfenidon (nur für Patientinnen oder Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung) oder Best supportive Care ^{b, c}

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
c: Der G-BA weist darauf hin, dass eine Lungentransplantation für Patientinnen und Patienten mit IPF grundsätzlich als Therapieoption in Betracht kommt, jedoch u. a. vor dem Hintergrund der limitierten Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen nicht von einer regelhaften Therapieoption ausgegangen werden kann. Dennoch könnten Patientinnen und Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patientinnen und Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPF: idiopathische Lungenfibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt Best supportive Care (BSC) als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nintedanib (Stand zum 08.02.2019)
- bibliografische Recherche zu Nintedanib (letzte Suche am 17.01.2019)
- Suche in Studienregistern zu Nintedanib (letzte Suche am 17.01.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nintedanib (letzte Suche am 18.04.2019)

Durch die Überprüfung wurde die Studie TOMORROW als zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie 1199.32 (INPULSIS 1 ^b)	ja	ja	nein
Studie 1199.34 (INPULSIS 2 ^b)	ja	ja	nein
Studie 1199.187	nein	ja	nein
Studie 1199.30 (TOMORROW ^b)	ja ^c	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
c: Entgegen der Angabe in Modul 4 A des pU war die Studie Teil der Grundlage für die Zulassung.
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Nintedanib beinhaltet neben den vom pU eingeschlossenen Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 zusätzlich die Studie TOMORROW. Dies wird im Folgenden begründet.

Die Studie TOMORROW ist eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zu Nintedanib bei Patientinnen und Patienten mit IPF (für eine ausführliche Beschreibung siehe Abschnitt 2.3.2). Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC wurde in der Studie TOMORROW hinreichend umgesetzt (siehe Abschnitt 2.3.2). Für die Behandlung mit Nintedanib sieht die Fachinformation beim Auftreten von UEs die Möglichkeit einer Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung bis zum Abklingen der UEs vor [5]. Dies wurde in der Studie TOMORROW umgesetzt. Für die Weiterbehandlung nach dem Abklingen der UEs lässt die Fachinformation die Möglichkeit offen, die Behandlung mit der vollen Dosis von 150 mg 2-mal täglich oder mit einer reduzierten Dosis von 100 mg 2-mal täglich weiterzuführen [5]. In der Studie TOMORROW war zwar eine Re-Eskalation der Dosis auf die Startdosis nach einer zwischenzeitlichen Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion aufgrund von UEs nicht vorgesehen. Aufgrund dessen hat der pU die Studie ausgeschlossen. In dieser Situation sollte

jedoch bei der Studienselektion der Anteil an Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, der von einer potenziell von der Fachinformation abweichenden Behandlung betroffen ist. In der Studie TOMORROW handelte es sich um 27 (ca. 13 %) Patientinnen und Patienten, die eine Dosisreduktion erhielten. Von diesen 27 erhielten 4 Patientinnen oder Patienten (entgegen dem Studienprotokoll, aber gemäß Fachinformation) eine Re-Eskalation auf die ursprüngliche Dosis. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die ggf. eine Re-Eskalation der Dosierung infrage gekommen wäre, liegt damit deutlich unter 20 %, sodass der Ausschluss der Studie nicht gerechtfertigt ist.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass in den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 eine zu TOMORROW vergleichbare Population betrachtet wurde. In diesen Studien erhielten insgesamt knapp 20 % der Patientinnen und Patienten eine Dosisreduktion. Von diesen Patientinnen und Patienten erhielten ca. 25 % eine Re-Eskalation auf die Startdosis. Übertragen auf die Situation in der Studie TOMORROW kann dort somit von einem kleinen Anteil an Patientinnen und Patienten ausgegangen werden, für die potenziell eine Re-Eskalation der Dosis infrage gekommen wäre. Es ist also davon auszugehen, dass die fehlende Möglichkeit einer Re-Eskalation der Dosis keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse hat.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
INPULSIS 1	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 40 Jahre) mit IPF- Diagnose ^b , DL _{CO} 30–79 % ^{c, d} , FVC ≥ 50 % ^{c, e} und deren Lebenserwartung aufgrund anderer Krankheiten nicht < 2,5 Jahre betrug	Nintedanib + BSC (N = 309) Placebo + BSC (N = 206)	Screening: bis zu 12 Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: 28 Tage	98 Zentren in Australien, Belgien, China, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Indien, Irland, Israel, Italien, Japan, Vereinigtes Königreich, USA 05/2011–10/2013	primär: jährliche FVC- Abnahme (ml) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
INPULSIS 2	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 40 Jahre) mit IPF- Diagnose ^b , DL _{CO} 30–79 % ^{c, d} , FVC ≥ 50 % ^{c, e} und deren Lebenserwartung aufgrund anderer Krankheiten nicht < 2,5 Jahre betrug	Nintedanib + BSC (N = 331) Placebo + BSC (N = 220)	Screening: bis zu 12 Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: 28 Tage	107 Zentren in Kanada, Chile, China, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Indien, Japan, Korea, Mexiko, Niederlande, Portugal, Russland, Spanien, Türkei, USA 05/2011–10/2013	primär: jährliche FVC- Abnahme (ml) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
1199.187	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 40 Jahre) mit IPF- Diagnose ^f , DL _{CO} 30–79 % ^d , FVC ≥ 50 % ^e , falls Sauerstoffbedarf: ≤ 12 l/min, 6 MWT ohne Stock möglich	Nintedanib + BSC (N = 56) Placebo + BSC (N = 57)	Screening: bis zu 4 Wochen Behandlung: verblindet 24 Wochen ^g , danach unverblindet 1-armige Extensionsphase mit Nintedanib + BSC für bis zu 54 weitere Wochen Nachbeobachtung: 28 Tage	26 Zentren in Kanada, Türkei, USA 12/2013–10/2016	primär: Veränderung HRCT-QLF Score vom Ausgangswert bis Woche 24 sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
TOMORROW	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 40 Jahre) mit IPF- Diagnose ^h , DL _{CO} 30–79 % ^d , FVC ≥ 50 % ^e , falls Sauerstoffbedarf: < 15 Stunden/Tag	Nintedanib 50 mg / 1-mal täglich + BSC (N = 87) ⁱ Nintedanib 50 mg / 2-mal täglich + BSC (N = 86) ⁱ Nintedanib 100 mg / 2-mal täglich + BSC (N = 86) ⁱ Nintedanib 150 mg / 2-mal täglich + BSC (N = 86) Placebo + BSC (N = 87)	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: 12 Monate, anschließend optional Weiter- behandlung ^j mit der zugeteilten Dosis möglich, der Placeboarm wechselt zu Nintedanib 50 mg / 1-mal täglich + BSC Nachbeobachtung: 2 Wochen	92 Zentren in 25 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Südafrika 09/2007–06/2010	primär: jährliche FVC- Abnahme (ml) sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: IPF diagnostiziert innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening anhand der ATS/ERS/JRS/ALAT-Richtlinien (2011) und bestätigt durch Thorax HRCT-Muster und, falls verfügbar, Lungenbiopsie-Muster, bewertet durch zentrale Reviewer. Bestätigendes Thorax HRCT innerhalb von 52 Wochen vor dem Screening</p> <p>c: Werte zum Screening in % des Normwerts</p> <p>d: angepasst an Hämoglobin</p> <p>e: Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit $FEV_1/FVC < 0,7$ vor Einsatz eines Bronchodilatators und Patientinnen und Patienten, bei denen eine Lungentransplantation im Verlauf der Studie wahrscheinlich war (auf einer Transplantationsliste aufgeführt zu sein war kein Ausschlusskriterium).</p> <p>f: IPF diagnostiziert innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening anhand der ATS/ERS/JRS/ALAT-Richtlinien (2011) und erneute Bestätigung nach diesen Richtlinien, falls die Diagnose > 2 Jahre und ≤ 5 Jahre vor dem Screening lag. Bestätigendes Thorax HRCT innerhalb von 24 Monaten nach Visite 1</p> <p>g: Mit Amendment 1 zum Studienprotokoll wurde die ursprünglich geplante Verblindung von 52 Wochen auf 24 Wochen verkürzt.</p> <p>h: IPF diagnostiziert innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening anhand ATS/ERS-Kriterien (2000), bestätigt durch HRCT innerhalb von 12 Monaten nach Randomisierung und Lungenbiopsie, bewertet durch zentrale Reviewer</p> <p>i: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>j: bis zu 42 Monate, abhängig von der Studienrekrutierung</p> <p>ALAT: Latin American Thoracic Association; ATS: American Thoracic Society; BSC: Best supportive Care; DL_{CO}: Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); ERS: European Respiratory Society; FEV_1: Forcierte expiratorische Einsekunden-Kapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; HRCT: Hochauflösende Computer-Tomografie; IPF: Idiopathische Lungenfibrose; JRS: Japanese Respiratory Society; k. A.: keine Angabe; 6 MWT: 6 Minuten Gehstest; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>
--

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
INPULSIS 1	Nintedanib 150 mg oral 2-mal täglich ^a	Placebo oral 2-mal täglich ^a
INPULSIS 2 Studie 1199.187	<p>Dosisanpassungen wegen UEs</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Auftreten therapieassoziiierter UEs Dosisreduktion auf 100 mg 2-mal täglich oder Unterbrechung der Therapie ≤ 4 Wochen erlaubt. Re-Eskalation auf 150 mg innerhalb ≤ 4 Wochen nach Reduktion bzw. nach Wiederaufnahme in reduzierter Dosis möglich ▪ bei Auftreten nicht therapieassoziiierter UEs und akuter Exazerbationen Unterbrechung ≤ 8 Wochen erlaubt. Wiederaufnahme der Therapie innerhalb ≤ 8 Wochen in voller Dosis möglich <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei akuten Exazerbationen: jegliche indizierte Medikation nach Maßgabe der Ärztin/des Arztes außer Pirfenidon (z. B. Prednison hoch dosiert, Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A oder NAC) ▪ prophylaktisch angewandte niedrigdosierte Heparine oder Heparin „Flush“ ▪ prophylaktisch angewandte Thrombozytenaggregationshemmer ▪ falls bereits ≥ 8 Wochen vor Visite 1 stabil eingestellt: Prednison ≤ 15 mg täglich bzw. ≤ 30 mg alle 2 Tage oder äquivalentes Kortikosteroid <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pirfenidon oder andere experimentelle Therapien zur Behandlung der IPF (ab 8 Wochen vor Visite 1) ▪ Fibrinolysetherapie (ab 4 Wochen vor Visite 1)^c ▪ Antikoagulanttherapien in voller Dosis (ab 4 Wochen vor Visite 1)^c ▪ hoch dosierte Thrombozytenaggregationshemmer (ab 4 Wochen vor Visite 1)^c ▪ Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A (ab 8 Wochen vor Visite 1; bei Verschlechterung der IPF nach 24 Behandlungswochen jedoch erlaubt) ▪ NAC, Prednison > 15 mg täglich (bzw. > 30 mg/2 Tage) oder äquivalentes orales Kortikosteroid (ab 2 Wochen vor Screening; bei Verschlechterung der IPF nach 24 Behandlungswochen jedoch erlaubt) ▪ Bronchodilatoren vor der Spirometrie^d 	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
TOMORROW	Nintedanib 150 mg oral 2-mal täglich ^a + BSC	Placebo oral 2-mal täglich ^a + BSC
<p>Dosisanpassungen wegen UEs</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Auftreten von UEs einmalige Therapieunterbrechung bis zu 2 Wochen möglich, anschließende Dosisreduktion auf 100 mg 2-mal täglich ▪ bei Auftreten nicht therapieassoziierter UEs Wiederaufnahme der Therapie unter 150 mg 2-mal täglich möglich. <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei akuten Exazerbationen: jegliche indizierte Medikation nach Maßgabe der Ärztin/des Arztes (z. B. Prednison hoch dosiert, Azathioprin, Cyclophosphamid oder NAC) ▪ prophylaktisch angewandte niedrigdosierte Heparine ▪ prophylaktisch angewandte niedrigdosierte oder kurzzeitig eingesetzte Thrombozytenaggregationshemmer, z. B. ASS ▪ bei Verschlechterung der IPF nach 24 Behandlungswochen erlaubt: Prednison mit Azathioprin ± NAC oder Cyclophosphamid, nach Ermessen der Ärztin / des Arztes oder, wenn bereits unter Prednison-Therapie, Ergänzung von Azathioprin ± NAC ▪ falls bereits ≥ 8 Wochen vor Visite 1 stabil eingestellt: Prednison ≤ 15 mg täglich bzw. ≤ 30 mg alle 2 Tage oder äquivalentes Kortikosteroid <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pirfenidon, Imatinib, Etoricocept oder andere experimentelle Therapien ▪ Medikamente, die das Blutungsrisiko erhöhen, unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Antikoagulanzen in voller Dosis ▫ hoch dosierte Thrombozytenaggregationshemmer ▪ Azathioprin, NAC, Cyclophosphamid (ab 8 Wochen vor Visite 2; bei Verschlechterung der IPF nach 24 Behandlungswochen erlaubt) ▪ nicht stabil eingestelltes niedrig dosiertes sowie hoch dosiertes Prednison (bei Verschlechterung der IPF nach 24 Behandlungswochen erlaubt) 		
<p>a: möglichst nach den Mahlzeiten im Abstand von 12-Stunden-Intervallen b: nicht erlaubte Begleitbehandlungen ab Screening über den gesamten Behandlungszeitraum der Studien c: Falls eine Therapie mit diesen Wirkstoffen während der INPULSIS-Studien notwendig wurde, sollte vor der Anwendung eine 4-wöchige Auswaschphase der Studienmedikation erfolgen. d: Lang wirksame Bronchodilatoren waren 24 Stunden und kurz wirksame Bronchodilatoren 8 Stunden vor der Spirometrie nicht erlaubt (Auswaschphase). ASS: Acetylsalicylsäure; BSC: Best supportive Care; IPF: Idiopathische Lungenfibrose; k. A.: keine Angabe; NAC: N-Acetylcystein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Da die eingeschlossenen Studien ein ähnliches Design aufweisen, werden sie im Folgenden zusammenfassend beschrieben.

Bei den Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 handelt es sich um 2-armige, im Verhältnis 3:2 randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien mit identischem Studiendesign und einer Behandlungsdauer von jeweils 52 Wochen. Der Vergleich erfolgte zwischen Nintedanib 150 mg 2-mal täglich und Placebo.

Die Studie 1199.187 ist eine randomisierte (Verhältnis 1:1) Phase-IIIb-Studie, die ursprünglich mit einer 2-armigen doppelt verblindeten Behandlung (Nintedanib 150 mg 2-mal täglich vs. Placebo) und einer Behandlungsdauer von 52 Wochen angelegt war. Im Rahmen eines globalen Amendments wurde die 2-armige verblindete Phase auf 24 Wochen verkürzt und es erfolgte ein Wechsel aller Patientinnen und Patienten auf den Nintedanib-Studienarm für bis zu 54 Wochen. Bei einem Teil der Population betrug die verblindete Phase (in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses relativ zum Zeitpunkt des globalen Amendments) mehr als 24 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die gesamte verblindete 2-armige Phase relevant.

Die Studie TOMORROW ist eine 5-armige, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-II-Dosisfindungsstudie mit einer Studiendauer von 52 Wochen. Die Randomisierung auf die Studienarme erfolgte gestaffelt: Die Studienarme der Intervention Nintedanib wurden nacheinander mit steigender Dosierung (50 mg 1-mal täglich, 50 mg 2-mal täglich, 100 mg 2-mal täglich, 150 mg 2-mal täglich) freigegeben. Dabei erfolgte mit der Freigabe jedes neuen Studienarms eine Randomisierung neu eingeschlossener Patientinnen und Patienten in jeweils unterschiedlichen Verhältnissen auf alle zu diesem Zeitpunkt freigegebenen Studienarme. So wurde zu Studienende insgesamt eine 1:1:1:1:1-Randomisierung auf die einzelnen Studienarme erreicht. Es werden die Studienarme Placebo sowie Nintedanib 150 mg 2-mal täglich in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Eingeschlossen wurden in alle 4 Studien jeweils Erwachsene im Alter ≥ 40 Jahren mit einer gemäß internationalen Leitlinien [3,4] diagnostizierten IPF. In die Studie INPULSIS 1 wurden insgesamt 515 Erwachsene eingeschlossen (Nintedanib + BSC: 309, Placebo + BSC: 206), in INPULSIS 2 waren es 551 Erwachsene (Nintedanib + BSC: 331, Placebo + BSC: 220). In die Studie 1199.187 wurden insgesamt 113 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (Nintedanib + BSC: 56, Placebo + BSC: 57) und in TOMORROW 173 (Nintedanib + BSC: 86, Placebo + BSC: 87).

Die Behandlung mit Nintedanib erfolgte in den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 gemäß Fachinformation [5]. Auch in der Studie TOMORROW wurde die Behandlung mit Nintedanib gemäß Fachinformation umgesetzt (siehe Abschnitt 2.3.1). Beim Auftreten von UEs war in allen Studien eine Dosisreduktion auf 100 mg Nintedanib 2-mal täglich oder eine Therapieunterbrechung vorgesehen. In den beiden INPULSIS-Studien sowie in 1199.187 war nach Abklingen der UEs eine Re-Eskalation der Dosierung auf 150 mg 2-mal täglich vorgesehen bzw. eine Wiederaufnahme der Therapie vorzugsweise mit der reduzierten (100 mg 2-mal täglich) oder auch der ursprünglichen Dosierung (150 mg 2-mal täglich) möglich. In TOMORROW war eine Wiederaufnahme der Therapie oder eine Re-Eskalation der Dosierung nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 2.3.1).

Primärer Endpunkt war in den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und TOMORROW die jährliche Abnahme der FVC. In der Studie 1199.187 war die Veränderung des HRCT-QLF Scores (Hochauflösende Computer-Tomografie-Quantitativer Lungenfibrosescore) der primäre

Endpunkt. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in allen 4 Studien zu Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu UEs erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Aus Leitlinien geht hervor, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet außerhalb einer medikamentösen Therapie mit Nintedanib oder Pirfenidon nur wenige unterstützende und / oder symptomatische Therapien, wie z. B. Sauerstofftherapie oder Lungenrehabilitation, zur Verfügung stehen, die im Rahmen von Best supportive Care zur Anwendung kommen können [6-8].

Für keine der 4 Studien liegen Informationen bzgl. der Umsetzung nicht medikamentöser Maßnahmen, wie z. B. Lungenrehabilitation, vor, sodass unklar bleibt, in welchem Rahmen diese Maßnahmen zur Anwendung kamen. Aus den Ergebnissen zur angewandten Begleitmedikation geht jedoch hervor, dass sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm unterstützende Maßnahmen wie Sauerstofftherapie, Bronchodilatoren oder Antitussiva in allen 4 Studien angewandt wurden. Auch Lungentransplantationen wurden im Verlauf der Studien durchgeführt. Des Weiteren gab es in den 3 Studien nur geringe Einschränkungen in der Begleitmedikation, wie z. B. Azathioprin oder N-Acetylcystein. Die eingeschränkten Arzneimittel sind zusätzlich in Leitlinien nicht empfohlen [6,7]. In der Therapie akuter Exazerbationen stand den Prüferärztinnen und Prüferärzten mit Ausnahme von Pirfenidon darüber hinaus die Anwendung jedweden Arzneimittels nach eigenem Ermessen offen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in allen 4 eingeschlossenen Studien eine Best supportive Care im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Vergleichstherapie wird im Folgenden als Placebo + BSC benannt, die Intervention als Nintedanib + BSC.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristika Kategorie	INPULSIS 1		INPULSIS 2		Studie 1199.187		TOMORROW	
	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC
	N = 309	N = 204	N = 329	N = 219	N = 56	N = 57	N = 85	N = 85
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (8)	67 (8)	66 (8)	67 (8)	69 (8)	66 (9)	65 (8)	65 (9)
Geschlecht [w / m], %	19 / 81	20 / 80	22 / 78	22 / 78	20 / 80	35 / 65	24 / 76	26 / 74
Ethnie, n (%)								
weiß	198 (64,1)	135 (66,2)	162 (49,2)	113 (51,6)	54 (96,4)	54 (94,7)	61 (71,8)	65 (76,5)
asiatisch	66 (21,4)	41 (20,1)	128 (38,9)	86 (39,3)	2 (3,6)	3 (5,3)	24 (28,2)	20 (23,5)
schwarz	0 (0)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
unbekannt ^a	45 (14,6)	28 (13,7)	37 (11,2)	19 (8,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zeit seit IPF-Diagnose [Jahre], MW (SD)	1,7 (1,4)	1,6 (1,4)	1,6 (1,3)	1,6 (1,3)	1,5 (1,4)	1,5 (1,4)	1,0 (1,2)	1,4 (1,5)
Raucherstatus, n (%)								
Nieraucher	71 (23,0)	51 (25,0)	103 (31,1)	71 (32,4)	14 (25,0)	17 (29,8)	25 (29,4)	28 (32,9)
Exraucher	217 (70,2)	144 (70,6)	218 (66,3)	139 (63,5)	41 (73,2)	40 (70,2)	58 (68,2)	51 (60,0)
Raucher	21 (6,8)	9 (4,4)	8 (2,4)	9 (4,1)	1 (1,8)	0 (0)	2 (2,4)	6 (7,1)
zentrilobuläres Emphysem, n (%)								
nein	191 (61,8)	126 (61,8)	193 (58,7)	131 (59,8)	k. A.	k. A.	62 (72,9) ^b	66 (77,6) ^b
ja	118 (38,2)	78 (38,2)	136 (41,3)	88 (40,2)	k. A.	k. A.	23 (27,1)	19 (22,4)
FEV ₁ [% Sollwert], MW (SD)	79,5 (17,0)	80,5 (17,3)	80 (18,1)	78,1 (19,0)	78,0 (17,4)	78,1 (19,4)	79,1 (18,5)	81,7 (17,6)
FEV ₁ :FVC [%], MW (SD)	81,5 (5,4)	80,8 (6,1)	81,8 (6,3)	82,4 (5,7)	k. A.	k. A.	81,0 (7,3)	81,8 (5,6)
SpO ₂ [%], MW (SD)	95,9 (2,0)	95,9 (1,9)	95,8 (2,6)	95,7 (2,1)	95,1 (2,4)	95,1 (2,5)	95,6 (1,7)	95,3 (2,2)
DL _{CO} [mmol/min/kpa], MW (SD)	4,0 (1,2)	4,0 (1,1)	3,8 (1,2)	3,8 (1,3)	4,4 (1,2)	4,3 (1,4)	3,7 (1,0)	3,8 (1,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	INPULSIS 1		INPULSIS 2		Studie 1199.187		TOMORROW	
	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC
	N = 309	N = 204	N = 329	N = 219	N = 56	N = 57	N = 85	N = 85
DL _{co} [% Sollwert], MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	53,6 (13,6)	52,5 (14,7)	47,5 (11,0)	48,4 (12,9)
Vortherapie								
Bronchodilatator	61 (19,7)	34 (16,7)	68 (20,7)	38 (17,4)	13 (23,2)	16 (28,1)	k. A.	k. A.
systemische Kortikosteroide	68 (22,0)	43 (21,1)	68 (20,7)	46 (21,0)	3 (5,4)	8 (14,0)	10 (11,8)	8 (9,4)
Sauerstoff	28 (9,1)	16 (7,8)	29 (8,8)	19 (8,7)	4 (7,1)	7 (12,3)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	78 (25,2)	36 (17,6)	78 (23,7)	44 (20,1)	13 (23,2)	14 (24,6)	32 (37,6)	24 (28,2)
Studienabbruch, n (%)	49 (15,9)	30 (14,7)	57 (17,3)	40 (18,3)	4 (7,1)	6 (10,5)	k. A.	k. A.
a: Das Merkmal Ethnie wurde in Frankreich aufgrund entsprechender gesetzlicher Vorschriften nicht erfasst								
b: eigene Berechnung								
BSC: Best supportive Care; DL _{co} : Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); FEV ₁ : Forced Expiratory Volume in one Second (Forcierte expiratorische Einsekunden-Kapazität; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität), IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SpO ₂ : Sauerstoffsättigung; vs.: versus; w: weiblich								

Die Patientencharakteristika sind sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den Behandlungsarmen der einzelnen Studien überwiegend vergleichbar: Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren in allen 4 Studien im Mittel etwa 65 bis 69 Jahre alt, mehrheitlich Männer (zwischen 76 % und 81 % in jeweiligen den Nintedanib + BSC-Armen und zwischen 65 % und 80 % in den Vergleichsarmen) und Extraucher (ca. 66 % bis 73 % unter Nintedanib + BSC vs. ca. 60 % bis 71 % unter Placebo + BSC). Ein Großteil der Population war weißer Hautfarbe, wobei der Anteil in 1199.187 mit ca. 96 % deutlich höher war als in den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und TOMORROW, bei denen der Anteil zwischen ca. 50 % und 77 % lag. In der Vortherapie hatten bereits etwa 7 % bis 9 % (Nintedanib + BSC) bzw. etwa 8 % bis 12 % (Placebo + BSC) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Sauerstoff erhalten. Die Zeit seit Diagnosestellung betrug in allen 4 Studien im Mittel zwischen 1 und knapp 2 Jahren.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
INPULSIS 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
INPULSIS 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
1199.187	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TOMORROW	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 4 Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht für die Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 der Einschätzung des pU. TOMORROW hat der pU nicht eingeschlossen und daher in Modul 4 A keine Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials vorgenommen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - adjudizierte akute Exazerbationen
 - Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff
 - Veränderung des respiratorischen Zustands (Patient's Global Impression of Change [PGI-C])
 - Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest)
 - Husten (Cough and Sputum Assessment Questionnaire [CASA-Q])
 - Dyspnoe (Shortness of Breath Questionnaire [SOBQ])
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ])
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Adjudizierte akute Exazerbationen	Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff	Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C)	Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest)	Husten (CASA-Q ^a)	Dyspnoe (SOBQ)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^b
IMPULSIS 1	ja	ja	nein ^c	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
IMPULSIS 2	ja	ja	nein ^c	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
1199.187	ja	ja	nein ^c	nein ^c	ja	nein ^c	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja
TOMORROW	ja	ja	ja	nein ^c	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	ja

a: erfasst über die Domänen Hustensymptome und Hustenbelastung des Fragebogen CASA-Q
b: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, SOC)
c: Endpunkt nicht erhoben
BSC: Best supportive Care; CASA-Q: Cough and Sputum Assessment Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGI-C: Patient’s Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George’s Respiratory Questionnaire; SOBQ: Shortness of Breath Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Adjudizierte akute Exazerbationen	Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff	Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C)	Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest)	Husten (CASA-Q ^a)	Dyspnoe (SOBQ)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^b
IMPULSIS 1	N	N	H ^c	– ^d	H ^e	– ^d	N	H ^f	N	N	N	N	N
IMPULSIS 2	N	N	N	– ^d	H ^e	– ^d	N	N	N	N	N	N	N
1199.187	N	N	N	– ^d	– ^d	N	– ^d	H ^f	– ^d	H ^f	N	N	N
TOMORROW	N	N	N	N	– ^d	H ^{f, g}	– ^d	– ^d	– ^d	H ^{f, g}	N	N	N

a: erfasst über die Domänen Hustensymptome und Hustenbelastung des Fragebogen CASA-Q
b: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, SOC), darunter maßgeblich Diarrhö (UE, PT)
c: fraglich, ob im Adjudizierungsprozess eine ausreichende Verblindung aufrechterhalten blieb (siehe Abschnitt 2.7.4.2)
d: Endpunkt nicht erhoben
e: hoher Anteil mittels Non-Responder ersetzter Werte (etwa 20 %) bei unklarem Grund für das Fehlen der Werte zu Woche 52
f: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)
g: unklarer Anteil mittels LOCF ersetzter Werte
BSC: Best supportive Care; CASA-Q: Cough and Sputum Assessment Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MRC: Medical Research Council Dyspnoea Questionnaire N: niedrig; PGI-C: Patient’s Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George’s Respiratory Questionnaire; SOBQ: Shortness of Breath Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus

IMPULSIS 1 und IMPULSIS 2

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, Husten (CASA-Q), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ), SUEs, Abbruch wegen UEs und des spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für beide Studien als niedrig bewertet. Für den Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der beiden Studien als hoch bewertet. Grund dafür ist in beiden Studien ein hoher Anteil mittels Non-Responder ersetzter Werte von etwa 20 %, wobei unklar ist, aus welchem Grund die Werte zu Woche 52 fehlen. Unterschiede im Verzerrungspotenzial zwischen beiden Studien gibt es für die Endpunkte

adjudizierte akute Exazerbationen und Dyspnoe (SOBQ). Während das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieser Endpunkte in INPULSIS 2 als niedrig bewertet wird, wird es in INPULSIS 1 als hoch bewertet. Für die Ergebnisse des Endpunkts adjudizierte akute Exazerbationen ist dies darin begründet, dass für die Studie INPULSIS 1 fraglich ist, ob eine ausreichende Verblindung der Gruppenzugehörigkeit im Adjudizierungsprozess aufrechterhalten blieb (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Obwohl die Studie INPULSIS 2 nach dem gleichen Protokoll durchgeführt wurde, zeigen sich in dieser Studie keine Hinweise darauf, sodass das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt adjudizierte akute Exazerbationen als niedrig bewertet wurde. Für den Endpunkt Dyspnoe (SOBQ) ist der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der Studie INPULSIS 1, dass > 10 % der Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung eingegangen sind.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Ergebnisse zum Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) in beiden Studien und für die Ergebnisse zu den Endpunkten adjudizierte akute Exazerbationen und Dyspnoe (SOBQ) auch in INPULSIS 1 jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

1199.187

Für die Studie 1199.187 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, akute Exazerbationen, Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest), SUEs, Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Dyspnoe (SOBQ) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) wird aufgrund eines Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen von > 5 Prozentpunkten an in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten als hoch bewertet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Ergebnisse zu den Endpunkten Dyspnoe (SOBQ) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

TOMORROW

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, akute Exazerbationen, Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund eines Anteils von > 10 % nicht in die Bewertung eingehender Patientinnen und Patienten sowie aufgrund des unklaren Anteils an mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzten Werten als hoch bewertet.

Der pU schließt TOMORROW nicht in seine Nutzenbewertung ein und macht daher keine Aussagen zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 bis Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nintedanib + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit IPF zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind – soweit verfügbar – in Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang C dargestellt.

Sofern keine abweichende Angabe gemacht wird, erfolgte die Erhebung der Endpunkte in den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und TOMORROW jeweils zu Woche 52, in Studie 1199.187 wurden die Endpunkte jeweils zu Woche 24 erhoben.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
INPULSIS 1	309	k. A.; 13 (4,2)	204	k. A.; 13 (6,4)	0,63 [0,29; 1,36]; 0,288
INPULSIS 2	329	k. A.; 22 (6,7)	219	k. A.; 20 (9,1)	0,74 [0,40; 1,35]; 0,300
1199.187	56	k. A.; 1 (1,8)	57	k. A.; 4 (7,0)	0,15 [0,02; 1,39]; 0,194
TOMORROW	86	k. A.; 7 (8,1)	87	k. A.; 9 (10,3)	0,73 [0,27; 1,98]; 0,538
Gesamt					0,66 [0,37; 1,17]; 0,103 ^d
Morbidität					
Adjudizierte akute Exazerbationen					
INPULSIS 1	309	k. A.; 7 (2,3)	204	k. A.; 8 (3,9)	0,55 [0,20; 1,54]; 0,302
INPULSIS 2	329	k. A.; 5 (1,5)	219	k. A.; 16 (7,3)	0,20 [0,07; 0,56]; 0,001
Studie 1199.187	56	k. A. 1 (1,8)	57	k. A. 2 (3,5)	0,39 [0,03; 4,91]; 0,576
TOMORROW ^d	86	k. A. 2 (2,3)	87	k. A. 12 (13,8)	0,16 [0,04; 0,71]; 0,016
Gesamt					0,29 [0,11; 0,77]; 0,028 ^e
Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff					
INPULSIS 1				Endpunkt nicht erhoben	
INPULSIS 2				Endpunkt nicht erhoben	
1199.187				Endpunkt nicht erhoben	
TOMORROW	86	k. A. 2 (2,3)	87	k. A. 3 (3,4)	0,66 [0,11; 4,00]; 0,652

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

a: alle randomisierten Patientinnen und Patienten (Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2) bzw. diejenigen, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde (Studien 1199.187 und TOMORROW)
b: Effekt und KI berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert bezüglich Behandlung, Geschlecht, Alter und Größe; in der TOMORROW Studie zusätzlich adjustiert nach Region
c: p-Wert berechnet mittels Log-Rank-Test
d: In der Studie TOMORROW wurde keine nachträgliche Adjudizierung von Exazerbationen durchgeführt, deshalb wurden für diese Studie nicht adjudizierte akute Exazerbationen herangezogen.
e: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode)
BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) ^b					
INPULSIS 1	309	188 (60,84)	204	112 (54,90)	1,11 [0,95; 1,29] ^c
INPULSIS 2	329	203 (61,70)	219	118 (53,88)	1,15 [0,99; 1,33] ^c
1199.187			Endpunkt nicht erhoben		
TOMORROW			Endpunkt nicht erhoben		
Gesamt					1,13 [1,01; 1,25]; 0,028 ^d
a: alle randomisierten Patientinnen und Patienten (Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2)					
b: Responder definiert als „sehr viel besser“, „viel besser“, „ein wenig besser“ oder „keine Veränderung“. Fehlende Werte wurden als Non-Responder eingestuft.					
c: eigene Berechnung von relativem Risiko, KI (asymptotisch)					
d: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt					
BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
Morbidity							
Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest, [m]) ^b							
INPULSIS 1				Endpunkt nicht erhoben			
INPULSIS 2				Endpunkt nicht erhoben			
1199.187	55	345,46 (140,71)	4,93 (11,43) ^c	52	347,69 (146,26)	-13,01 (11,49) ^c	17,93 [-14,26; 50,12]; 0,272 ^c
TOMORROW	63	437,0 (13,69) ^d	-29,35 (12,96) ^e	69	411,1 (15,90) ^d	-35,67 (12,73) ^e	6,32 [-27,08; 39,72]; 0,710 ^e
Gesamt							– ^f
Husten (CASA-Q)^g							
Hustensymptome							
INPULSIS 1	302 ^h	58,63 (23,59)	-0,76 (1,14) ^c	202 ^h	56,29 (22,86)	-0,52 (1,40) ^c	-0,24 [-3,78; 3,30]; 0,894 ^c
INPULSIS 2	323 ^h	61,60 (23,89)	-0,33 (1,09) ^c	215 ^h	62,52 (21,42)	-2,38 (1,33) ^c	2,05 [-1,31; 5,41]; 0,233 ^c
1199.187				Endpunkt nicht erhoben			
TOMORROW				Endpunkt nicht erhoben			
Gesamt							0,95 [-1,49; 3,38]; 0,445 ⁱ
Hustenbelastung							
INPULSIS 1	302 ^h	74,22 (22,84)	-2,36 (1,01) ^c	202 ^h	74,18 (22,34)	-4,00 (1,24) ^c	1,64 [-1,49; 4,77]; 0,304 ^c
INPULSIS 2	322 ^h	75,55 (24,12)	-2,58 (0,99) ^c	215 ^h	77,04 (21,88)	-4,39 (1,21) ^c	1,81 [-1,26; 4,88]; 0,248 ^c
1199.187				Endpunkt nicht erhoben			
TOMORROW				Endpunkt nicht erhoben			
Gesamt							1,73 [-0,46; 3,92]; 0,121 ⁱ
Dyspnoe (SOBQ)^j							
INPULSIS 1	267	32,58 (22,98)	6,73 (1,11) ^c	178	32,24 (23,35)	7,61 (1,38) ^c	-0,88 [-4,35; 2,60]; 0,620 ^c
INPULSIS 2	302	33,10 (25,70)	6,69 (1,07) ^c	204	33,53 (24,08)	9,07 (1,30) ^c	-2,38 [-5,68; 0,93]; 0,159 ^c
1199.187	53	25,39 (19,89)	3,42 (2,07) ^c	50	42,25 (24,55)	-2,48 (2,10) ^c	5,90 [-0,15; 11,95]; 0,056 ^c
TOMORROW				Endpunkt nicht erhoben			
Gesamt							– ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo+ BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^k							
INPULSIS 1	293 ^h	66,71 (17,42)	-2,95 (0,94) ^c	197 ^h	68,02 (16,34)	-6,04 (1,17) ^c	3,09 [0,14; 6,03]; 0,040 ^c
INPULSIS 2	312 ^h	69,77 (18,85)	-2,50 (0,91) ^c	211 ^h	67,75 (16,47)	-6,90 (1,11) ^c	4,39 [1,59; 7,20]; 0,002 ^c
1199.187	Endpunkt nicht erhoben						
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							3,81 [1,78; 5,85]; < 0,001 ⁱ Hedges' g: 0,25 [0,12; 0,39] ^l

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SGRQ Gesamtscore ^m							
INPULSIS 1	289	39,55 (17,63)	4,34 (0,80) ^c	200	39,79 (18,48)	4,39 (0,96) ^c	-0,05 [-2,50; 2,40]; 0,966 ^c
INPULSIS 2	320	39,46 (20,47)	2,80 (0,73) ^c	213	39,39 (18,65)	5,48 (0,89) ^c	-2,69 [-4,95; -0,43]; 0,020 ^c
1199.187	55	35,75 (17,49)	-2,44 (1,54) ^c	53	44,39 (18,49)	-2,75 (1,55) ^c	Hedges' g: -0,21 [-0,38; -0,03] ^l 0,31 [-4,10; 4,72]; 0,889 ^c
TOMORROW	75	40,2 (2,09) ^d	-0,66 (1,71) ^e	79	41,8 (2,03) ^d	5,46 (1,73) ^e	-6,12 [-10,57; -1,67]; 0,007 ^e
Gesamt							Hedges' g: -0,43 [-0,75; -0,11] ^l - ^f
SGRQ Domänen (ergänzend)							
Symptome ^m							
INPULSIS 1	300	45,67 (22,05)	1,56 (1,10) ^c	202	45,23 (22,89)	3,89 (1,35) ^c	-2,32 [-5,74; 1,10] ^c
INPULSIS 2	323	43,04 (23,50)	2,03 (1,06) ^c	214	43,84 (21,64)	3,43 (1,30) ^c	-1,40 [-4,69; 1,88] ^c
1199.187				keine Daten vorhanden			
TOMORROW	76	43,2 (2,96) ^d	-3,14 (2,40) ^e	79	42,8 (2,47) ^d	6,45 (2,45) ^e	-9,60 [-15,86; -3,34] ^e
Aktivität ^m							
INPULSIS 1	295	52,2 (20,62)	4,62 (0,91) ^c	200	52,1 (21,22)	5,81 (1,10) ^c	-1,19 [-3,99; 1,61] ^c
INPULSIS 2	322	51,8 (23,44)	3,89 (0,86) ^c	214	52,8 (21,34)	7,20 (1,05) ^c	-3,31 [-5,97; -0,64] ^c
1199.187				keine Daten vorhanden			
TOMORROW	75	53,5 (2,37) ^d	0,32 (1,89) ^e	79	54,5 (2,50) ^d	7,48 (1,91) ^e	-7,16 [-12,06; -2,26] ^e
Belastung ^m							
INPULSIS 1	291	30,1 (18,65)	4,87 (0,92) ^c	202	30,3 (19,39)	4,01 (1,11) ^c	0,86 [-1,97; 3,70] ^c
INPULSIS 2	320	30,8 (21,92)	2,85 (0,85) ^c	215	29,7 (20,94)	5,93 (1,04) ^c	-3,08 [-5,71; -0,45] ^c
1199.187				keine Daten vorhanden			
TOMORROW	75	31,1 (2,21) ^d	-0,14 (1,97) ^e	79	33,8 (2,24) ^d	4,21 (1,99) ^e	-4,35 [-9,46; 0,76] ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Eine negative Änderung bedeutet schlechtere Belastbarkeit; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.</p> <p>c: MMRM-Auswertung adjustiert bezüglich Behandlung, Visite, Wert zu Baseline und Studienteilnehmer, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Baseline und Visite.</p> <p>d: Standardfehler</p> <p>e: ANCOVA mit Ersetzung fehlender Werte gemäß LOCF, adjustiert bezüglich Behandlung, Wert zu Baseline und Region.</p> <p>f: Analyse durch ein geeignetes Modell mit sinnvoll interpretierbarer Effektschätzung und Konfidenzintervall nicht verfügbar (siehe Beschreibung der Ergebnisse zum jeweiligen Endpunkt)</p> <p>g: Ein höherer Wert bedeutet weniger Hustensymptome bzw. weniger Belastung durch Husten; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Nachteil für Nintedanib + BSC.</p> <p>h: In Modul 4 A ist eine höhere Anzahl in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten angegeben als in Modul 5 des Dossiers. Hier sind die Angaben aus Modul 5 dargestellt.</p> <p>i: Metaanalyse des pU auf Basis individueller Patientendaten</p> <p>j: Ein niedriger Gesamtwert bedeutet eine geringere Beeinträchtigung durch Kurzatmigkeit; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.</p> <p>k: Ein höherer Wert bedeutet einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.</p> <p>l: eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI des MMRM bzw. der ANCOVA bzw. der Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>m: Ein höherer Wert bedeutet eine höhere Beeinträchtigung; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CASA-Q: Cough and Sputum Assessment Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; m: Meter; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOBQ: Shortness of Breath Questionnaire; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
INPULSIS 1	309	298 (96,4)	204	181 (88,7)	–
INPULSIS 2	329	311 (94,5)	219	198 (90,4)	–
1199.187	56	55 (98,2)	57	52 (91,2)	–
TOMORROW	85	80 (94,1)	85	77 (90,6)	–
SUEs					
INPULSIS 1	309	96 (31,1)	204	55 (27,0)	1,15 [0,87; 1,53]; 0,318
INPULSIS 2	329	98 (29,8)	219	72 (32,9)	0,91 [0,70; 1,17]; 0,444
1199.187	56	8 (14,3)	57	9 (15,8)	0,90 [0,38; 2,18]; 0,823
TOMORROW	85	23 (27,1)	85	26 (30,6)	0,88 [0,55; 1,42]; 0,682 ^c
Gesamt					0,99 [0,79; 1,23]; 0,866 ^d
Abbruch wegen UEs					
INPULSIS 1	309	65 (21,0)	204	22 (10,8)	1,95 [1,24; 3,06]; 0,002
INPULSIS 2	329	58 (17,6)	219	33 (15,1)	1,17 [0,79; 1,73]; 0,430
1199.187	56	8 (14,3)	57	3 (5,3)	2,71 [0,76; 9,71]; 0,106
TOMORROW	85	26 (30,6)	85	22 (25,9)	1,18 [0,73; 1,91]; 0,532 ^c
Gesamt					1,44 [0,86; 2,40]; 0,109 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
INPULSIS 1	309	235 (76,1)	204	71 (34,8)	2,19 [1,79; 2,66]; < 0,001 ^c
INPULSIS 2	329	253 (76,9)	219	97 (44,3)	1,74 [1,48; 2,04]; < 0,001 ^c
1199.187	56	48 (85,7)	57	30 (52,6)	1,63 [1,25; 2,13]; < 0,001 ^c
TOMORROW	85	63 (74,1)	85	27 (31,8)	2,33 [1,67; 3,26]; < 0,001 ^c
Gesamt					1,92 [1,48; 2,49]; 0,004 ^d
<i>darin enthalten:</i>					
<i>Diarrhö (PT)</i>					
INPULSIS 1	309	190 (61,5)	204	38 (18,6)	3,30 [2,45; 4,46]; < 0,001
INPULSIS 2	329	208 (63,2)	219	40 (18,3)	3,46 [2,58; 4,64]; < 0,001
1199.187	56	40 (71,4)	57	21 (36,8)	1,94 [1,33; 2,83]; < 0,001
TOMORROW	85	47 (55,3)	85	13 (15,3)	3,62 [2,12; 6,18]; < 0,001 ^c
Gesamt					2,99 [1,90; 4,70]; 0,005 ^d
<i>Übelkeit (PT)</i>					
INPULSIS 1	309	70 (22,7)	204	12 (5,9)	3,85 [2,14; 6,92]; < 0,001
INPULSIS 2	329	86 (26,1)	219	16 (7,3)	3,58 [2,16; 5,93]; < 0,001
Studie 1199.187	56	16 (28,6)	57	13 (22,8)	1,25 [0,67; 2,36]; 0,483
TOMORROW	85	20 (23,5)	85	8 (9,4)	2,50 [1,17; 5,36]; 0,014 ^c
Gesamt					Heterogenität ^e : Q = 8,57; p-Wert = 0,036; I ² : 65,0 %
<i>Erbrechen (PT)</i>					
INPULSIS 1	309	40 (12,9)	204	4 (2,0)	6,60 [2,40; 18,2]; < 0,001
INPULSIS 2	329	34 (10,3)	219	7 (3,2)	3,23 [1,46; 7,16]; 0,002
Studie 1199.187	56	9 (16,1)	57	3 (5,3)	3,05 [0,87; 10,70]; 0,062
TOMORROW	85	11 (12,9)	85	4 (4,7)	2,75 [0,91; 8,30]; 0,065 ^c
Gesamt					3,69 [1,99; 6,83]; 0,007 ^d
<i>Schmerzen Oberbauch (PT)</i>					
INPULSIS 1	309	23 (7,4)	204	9 (4,4)	1,69 [0,80; 3,57]; 0,187 ^c
INPULSIS 2	329	18 (5,5)	219	6 (2,7)	2,00 [0,81; 4,95]; 0,135 ^c
Studie 1199.187	56	3 (5,4)	57	3 (5,3)	1,02 [0,21; 4,83] ^c ; k. A.
TOMORROW	85	10 (11,8)	85	3 (3,5)	3,33 [0,95; 11,69]; 0,046 ^c
Gesamt					1,88 [1,06; 3,32]; 0,039 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

a: Patientinnen und Patienten, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde (Treated Set)
b: χ^2 -Test
c: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [9])
d: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode)
e: Q-Test auf Heterogenität
BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtüberleben, akute Exazerbationen, Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest), Husten (CASA-Q), Dyspnoe (SOBQ), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ), SUEs, Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Der Endpunkt Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff wurde in nur 1 Studie (TOMORROW) erhoben, daher kann auf Basis der Ergebnisse dieses Endpunkts maximal ein Hinweis abgeleitet werden. Für den Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Hinweis ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, herangezogen.

In der Metaanalyse der 4 Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der endpunktübergreifend für Mortalität einen Beleg für einen Zusatznutzen für Nintedanib ableitet.

Morbidität

Adjudizierte akute Exazerbationen

Für den Endpunkt Zeit bis zur 1. adjudizierten akuten Exazerbation zeigt sich in der Metaanalyse der 4 Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nintedanib + BSC. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff

Für den in TOMORROW erhobenen Endpunkt Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU schließt die Studie TOMORROW und damit den Endpunkt Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff nicht in seine Bewertung des Zusatznutzens ein.

Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C)

Die Veränderung des respiratorischen Zustands wurde in INPULSIS 1 und INPULSIS 2 über den PGI-C mittels Responderanalysen erhoben.

In der Metaanalyse zu INPULSIS 1 und INPULSIS 2 zeigt sich für den Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Der Effekt bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.5.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet und für diese endpunktübergreifend einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib ableitet.

Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest)

Für den in 1199.187 und TOMORROW erhobenen Endpunkt Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) ist kein geeignetes statistisches Modell mit sinnvoll interpretierbarem Konfidenzintervall für eine Metaanalyse verfügbar. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Grundlage der Ergebnisse der Einzelstudien 1199.187 und TOMORROW indem geprüft wird, ob die Effekte gleichgerichtet sind [10].

Für den Endpunkt Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) zeigt sich weder in 1199.187 noch in TOMORROW ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der diesen Endpunkt auf Basis der Studie 1199.187 deskriptiv darstellt und daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib heranzieht.

Husten (CASA-Q)

Der Endpunkt Husten wird in den Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 als Änderung zu Studienende in den beiden Domänen des CASA-Q zu Hustensymptomen und Hustenbelastung ausgewertet.

In der Metaanalyse der 2 Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 zeigt sich für den Endpunkt sowohl in den Hustensymptomen als auch in der Hustenbelastung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Husten (CASA-Q) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet und für diese endpunktübergreifend einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib ableitet.

Dyspnoe (SOBQ)

Der Endpunkt Dyspnoe wird in den beiden INPULSIS-Studien und in 1199.187 über den Gesamtscore des SOBQ als Änderung zu Studienende erhoben.

Für den Endpunkt Dyspnoe (SOBQ) ist kein statistisches Modell mit sinnvoll interpretierbarem Konfidenzintervall für eine Metaanalyse verfügbar. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Grundlage der Ergebnisse der Einzelstudien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 indem geprüft wird, ob die Effekte gleichgerichtet sind [10]. Es zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Dyspnoe (SOBQ) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet und für diese endpunktübergreifend einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse zu INPULSIS 1 und INPULSIS 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nintedanib + BSC. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet und für diese endpunktübergreifend einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem Gesamtscore des SGRQ, beinhaltet die Domänen Symptome, Aktivität und Belastung. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Änderung des Gesamtscores im Vergleich zu Studienbeginn eingeschlossen.

Für den in allen 4 Studien erhobenen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ, ist kein geeignetes statistisches Modell mit sinnvoll interpretierbarer Effektschätzung und sinnvoll interpretierbarem Konfidenzintervall für eine Metaanalyse verfügbar. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Grundlage der Ergebnisse der 4 Einzelstudien indem geprüft wird, ob die Effekte gleichgerichtet sind [10].

Bezogen auf die statistische Signifikanz sind die Ergebnisse gleichgerichtet. Jedoch zeigen sich für das Hedges' g keine gleichgerichteten Effekte bezogen auf den Irrelevanzbereich von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. In der Gesamtaussage zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der endpunktübergreifend für gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse über die 4 eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse über die 4 eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse aus der Metaanalyse über die Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 für den Endpunkt einen Nachteil von Nintedanib sieht, ohne dabei eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit zu machen.

Spezifisches UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Metaanalyse über die 4 eingeschlossenen Studien zeigt sich für das spezifische UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Für den Endpunkt liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC.

Dieser Effekt beruht auf Ereignissen in den PTs Diarrhöen, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Oberbauch, bei denen sich ebenfalls konsistent über die Studien Effekte zuungunsten von Nintedanib + BSC zeigen.

Dies steht im Einklang mit der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt einen Nachteil von Nintedanib sieht, dabei jedoch keine Aussage zur Wahrscheinlichkeit macht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es liegen keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen auf Basis der einzelnen Studien vor, sodass die Ergebnisse zu Subgruppen nicht sinnvoll interpretierbar sind. Somit werden die vorliegenden Subgruppenergebnisse in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Auf die vom pU vorgelegten gepoolten Auswertungen zu Subgruppenanalysen wird in Abschnitt 2.7.4.3.4 eingegangen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Adjudizierte akute Exazerbationen

Exazerbationen sind für Patientinnen und Patienten mit IPF mit einer spürbaren Verschlechterung ihrer Symptome verbunden und gehen zudem mit einer Verschlechterung ihrer Prognose einher. Sie werden daher der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C)

Der Fragebogen PGI-C misst zwar eine Veränderung der Symptome, macht jedoch keine Aussage zu deren Schwere. Zusätzlich befinden sich die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trotz der Schwere der Erkrankung IPF in einem Bereich eines eher guten Gesundheitszustands, was sich durch die Lebensqualitäts- und Funktionsskalen bestätigt. Es liegen darüber hinaus keine weiteren Informationen vor, die Rückschluss auf die Schwere des Endpunkts zulassen. Der Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die aufgetretenen Ereignisse des spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren zum weit überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Der Endpunkt wird daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	1,8 % bis 8,1 % vs. 6,4 % bis 10,3 % ^c HR: 0,66 [0,37; 1,17]; p = 0,103	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
adjudizierte akute Exazerbationen	1,8 % bis 2,3 % vs. 3,5 % bis 13,8 % ^c HR: 0,29 [0,11; 0,77]; p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Belastbarkeit (6 Minuten Gehtest)	-29,4 bis 4,9 vs. -35,7 bis -13,0 ^c keine signifikanten Effekte in den Studien	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff	2,3 % vs. 3,4 % HR: 0,66 [0,11; 4,00]; p = 0,652	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten (CASA-Q) Hustensymptome	-0,76 bis -0,33 vs. -2,38 bis -0,52 ^c MD: 0,95 [-1,49; 3,38]; p = 0,445	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hustenbelastung	-2,58 bis -2,36 vs. -4,39 bis -4,00 ^c MD: 1,73 [-0,46; 3,92]; p = 0,121	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe (SOBQ)	3,42 bis 6,73 % vs. -2,48 bis 9,07 ^c keine signifikanten Effekte in den Studien	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C)	60,8 % bis 61,7 % vs. 53,9 % bis 54,9 % ^c RR: 1,13 [1,01; 1,25]; p = 0,028 RR: 0,88 [0,80; 0,99] ^d	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	-2,50 bis -2,95 % vs. -6,90 bis -6,04 ^c MD: 3,81 [1,78; 5,85]; p < 0,001 Hedges' g: 0,25 [0,12; 0,39] ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ	–2,44 bis 4,34 vs. –2,75 bis 5,48 ^c keine signifikanten oder relevanten Effekte in den Studien ^g	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	14,3 % bis 31,1 % vs. 15,8 % bis 32,9 % ^c RR: 0,99 [0,79; 1,23]; p = 0,866	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	14,3 % bis 30,6 % vs. 5,3 % bis 25,9 % ^c RR: 1,44 [0,86; 2,40]; p = 0,109	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, darunter enthalten PTs zu Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Oberbauch)	74,1 % bis 85,7 % vs. 31,8 % bis 52,6 % ^c RR: 1,92 [1,48; 2,49]; p = 0,004 RR: 0,52 [0,40; 0,68] ^d Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. f: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [–0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. g: Zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.3.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CASA-Q: Cough and Sputum Assessment Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensions visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOBQ: Shortness of Breath Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none">▪ adjudizierte akute Exazerbationen: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none">▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darunter enthalten Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Oberbauch): Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
BSC: Best supportive Care	

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und ein negativer Effekt für Nintedanib + BSC gegenüber BSC, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Beleg und dem Ausmaß beträchtlich.

Der positive Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, der negative Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Der negative Effekt in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts stellt den Vorteil bei den Exazerbationen nicht gänzlich infrage, führt jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit IPF ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC gegenüber BSC.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)	Pirfenidon (nur für Patientinnen oder Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung) oder Best supportive Care ^{b, c}	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c: Der G-BA weist darauf hin, dass eine Lungentransplantation für Patientinnen und Patienten mit IPF grundsätzlich als Therapieoption in Betracht kommt, jedoch u. a. vor dem Hintergrund der limitierten Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen nicht von einer regelhaften Therapieoption ausgegangen werden kann. Dennoch könnten Patientinnen und Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patientinnen und Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPF: idiopathische Lungenfibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit IPF einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nintedanib gegenüber BSC beansprucht.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

INPULSIS 1

Boehringer Ingelheim. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual forced vital capacity decline, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [online]. In: Clinical Trials Registry India. 26.03.2019 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3063>.

Boehringer Ingelheim. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual forced vital capacity decline, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) (including protocol amendment 1, 2 [U11-1001-01 - AM1, AM2]): study 1199.32; trial statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

Boehringer Ingelheim. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual forced vital capacity decline, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): study 1199.32; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2012.

Boehringer Ingelheim. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual forced vital capacity decline, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): study 1199.32; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2014.

Boehringer Ingelheim. Safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in idiopathic pulmonary fibrosis patients: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.07.2016 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335464>.

Boehringer Ingelheim. Safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in idiopathic pulmonary fibrosis patients: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.07.2016 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01335464>.

Boehringer Ingelheim Pharma. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual forced vital capacity decline, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024251-87.

Boehringer Ingelheim Pharma. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual forced vital capacity decline, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 20.06.2016 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024251-87/results>.

INPULSIS 2

Boehringer Ingelheim. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual forced vital capacity decline, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [online]. In: Clinical Trials Registry India. 26.03.2019 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3913>.

Boehringer Ingelheim. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual forced vital capacity decline, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) (including protocol amendment 1, 2 [U11-1001-01 - AM1, AM2]): study 1199.34; trial statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2012.

Boehringer Ingelheim. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual forced vital capacity decline, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): study 1199.34; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2012.

Boehringer Ingelheim. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual forced vital capacity decline, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): study 1199.34; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2014.

Boehringer Ingelheim. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on forced vital capacity decline, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024252-29.

Boehringer Ingelheim. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on forced vital capacity decline, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 20.06.2016 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024252-29/results>.

Boehringer Ingelheim. Safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in idiopathic pulmonary fibrosis patients II: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.07.2016 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335477>.

Boehringer Ingelheim. Safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in idiopathic pulmonary fibrosis patients II: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.07.2016 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01335477>.

INPULSIS 1 und INPULSIS 2

Azuma A, Taniguchi H, Inoue Y, Kondoh Y, Ogura T, Homma S et al. Nintedanib in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a subgroup analysis of the INPULSIS randomized trials. *Respirology* 2017; 22(4): 750-757.

Boehringer Ingelheim. Zusatzanalysen zu den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187: studies 1199.32, 1199.34, 1199.187 [unveröffentlicht].

Brown KK, Flaherty KR, Cottin V, Raghu G, Inoue Y, Azuma A et al. Lung function outcomes in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2019; 146: 42-48.

Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschöepe I, Luisetti M et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49(5): 1601339.

Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2015; 16: 116.

Costabel U, Behr J, Crestani B, Stansen W, Schlenker-Herceg R, Stowasser S et al. Anti-acid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS trials. *Respir Res* 2018; 19: 167.

Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschöepe I, Stowasser S et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(2): 178-185.

Flaherty KR, Kolb M, Vancheri C, Tang W, Conoscenti CS, Richeldi L. Stability or improvement in forced vital capacity with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2018; 52(2): 1702593.

Goyard C, Crestani B. The effect nintedanib on lung function decline according to the initial FVC in idiopathic pulmonary fibrosis: results of INPULSIS studies [Französisch]. *Revue des Maladies Respiratoires Actualites* 2015; 7(2): 151-153.

Hajari Case A, Johnson P. Clinical use of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res* 2017; 4(1): e000192.

Keating GM. Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: a guide to its use. *Drugs Ther Perspect* 2015; 31(10): 329-333.

Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017; 72(4): 340-346.

Kreuter M, Costabel U, Richeldi L, Cottin V, Wijsenbeek M, Bonella F et al. Statin therapy and outcomes in trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2018; 95(5): 317-326.

Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Maulf FL et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(1): 78-85.

Richeldi L, Cottin V, Du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med* 2016; 113: 74-79.

Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2071-2082.

Rinciog C, Watkins M, Chang S, Maher TM, LeReun C, Esser D et al. A cost-effectiveness analysis of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2017; 35(4): 479-491.

Taniguchi H, Xu Z, Azuma A, Inoue Y, Li H, Fujimoto T et al. Subgroup analysis of Asian patients in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2016; 21(8): 1425-1430.

Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G. First data on efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of ≤ 50 % of predicted value. *Lung* 2016; 194(5): 739-743.

1199.187

Boehringer Ingelheim. Nintedanib twice daily vs placebo in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.04.2018 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01979952>.

Boehringer Ingelheim. Nintedanib twice daily vs placebo in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.04.2018 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01979952>.

Boehringer Ingelheim. A six month double-blind, randomized, placebo-controlled trial, followed by each arm being converted to oral nintedanib 150 mg twice daily, comparing the effect on high resolution computerized tomography quantitative lung fibrosis score, lung function, six-minute walk test distance, and St. George's Respiratory Questionnaire after six months of treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with continued evaluations over a period of up to eighteen months: study 1199.187; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2017.

Boehringer Ingelheim. A six month double-blind, randomized, placebo-controlled trial, followed by each arm being converted to oral nintedanib 150 mg twice daily, comparing the effect on high resolution computerized tomography quantitative lung fibrosis score, lung function, six-minute walk test distance, and St. George's Respiratory Questionnaire after six months of treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with continued evaluations over a period of up to eighteen months: study 1199.187; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2014.

Boehringer Ingelheim. A six month double-blind, randomized, placebo-controlled trial, followed by each arm being converted to oral nintedanib 150 mg twice daily, comparing the effect on high resolution computerized tomography quantitative lung fibrosis score, lung function, six-minute walk test distance, and St. George's Respiratory Questionnaire after six months of treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with continued evaluations over a period of up to eighteen months: study 1199.187; trial statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.

Boehringer Ingelheim. Zusatzanalysen zu den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187: studies 1199.32, 1199.34, 1199.187 [unveröffentlicht].

TOMORROW

Boehringer Ingelheim. A 12 month, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of BIBF 1120 administered at oral doses of 50 mg qd, 50 mg bid, 100 mg bid and 150 mg bid on forced vital capacity decline during one year, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, with optional active treatment extension until last patient out [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002875-42.

Boehringer Ingelheim. A 12 month, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of BIBF 1120 administered at oral doses of 50 mg qd, 50 mg bid, 100 mg bid and 150 mg bid on forced vital capacity decline during one year, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, with optional active treatment extension until last patient out: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 16.05.2016 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002875-42/results>.

Boehringer Ingelheim. A 52 week, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of BIBF 1120 administered at oral doses of 50 mg qd, 50 mg bid, 100 mg bid and 150 mg bid on forced vital capacity decline during one year, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, with optional active treatment extension until last patient out: study 1199.30; clinical trial report (revision no. 1) [unveröffentlicht]. 2011.

Boehringer Ingelheim. A 52 week, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of BIBF 1120 administered at oral doses of 50 mg qd, 50 mg bid, 100 mg bid and 150 mg bid on forced vital capacity decline during one year, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, with optional active treatment extension until last patient out: study 1199.30; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2007.

Boehringer Ingelheim. A 52 week, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of BIBF 1120 administered at oral doses of 50 mg qd, 50 mg bid, 100 mg bid and 150 mg bid on Forced Vital Capacity decline during one year, in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, with optional active treatment extension until last patient out: study 1199.30; trial statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2010.

Boehringer Ingelheim. Safety and efficacy of BIBF 1120 in idiopathic pulmonary fibrosis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.01.2015 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00514683>.

Boehringer Ingelheim. Safety and efficacy of BIBF 1120 in idiopathic pulmonary fibrosis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.01.2015 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00514683>.

Richeldi L, Cottin V, Du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med* 2016; 113: 74-79.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2) des Dossiers.

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit folgt er der Festlegung des G-BA, der als zweckmäßige Vergleichstherapie Pirfenidon (nur für Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF entsprechend der Zulassung) oder BSC benannt hat.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit IPF gegenüber BSC anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind adäquat.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz bzw. die Validität der Instrumente nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist, jedoch handelte es sich bei TOMORROW – abweichend von den Angaben des pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.1.1) – um eine zulassungsrelevante Studie [11].

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Der pU schließt die Studie TOMORROW aus seiner Nutzenbewertung zu Nintedanib aus. Dies ist nicht adäquat, wie in Abschnitt 2.3.1 ausführlich dargelegt wird.

Die Studie TOMORROW wird als relevante Studie in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Studienselektion nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Bei der Studienselektion wurde die relevante Studie TOMORROW vom pU ausgeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird TOMORROW als relevant eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.3.1).

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich zu BSC bei Erwachsenen mit IPF umfasst die Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187. Die Studie TOMORROW schließt der pU aus seinem Studienpool aus. Dies begründet er mit einer aus seiner Sicht von der Fachinformation abweichenden Intervention, da es nach einer zwischenzeitlichen Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion keine Möglichkeit zur Re-Eskalation auf die Startdosis gab.

Die 3 vom pU eingeschlossenen Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Darüber hinaus wird die vom pU für die Nutzenbewertung ausgeschlossene Studie TOMORROW als relevant eingeschlossen, wie in Abschnitt 2.3.1 ausführlich begründet wird.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Beschreibung des pU zu Studiendesign und Studienpopulation der 3 von ihm eingeschlossenen RCTs INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 ist weitestgehend nachvollziehbar. In den in Modul 4 A Anhang 4-E dargestellten Diagrammen zum Patientenfluss in den Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 ist jedoch erkennbar, dass es in der Ebene „Zuordnung“ zu einer Vertauschung der Angaben zu den jeweiligen Behandlungsgruppen kam: Die angegebenen Patientenzahlen im Behandlungsarm Nintedanib bzw. Placebo sind jeweils korrekt, alle nachfolgenden Patientenzahlen ergeben jedoch nur für den jeweils anderen Behandlungsarm Sinn.

Zusätzlich zu den Angaben zur Studienpopulation in Modul 4 A werden in der vorliegenden Nutzenbewertung weitere Angaben zu Ethnie, zentrilobulärem Emphysem, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) [% Sollwert] und Vortherapie ergänzt. Des Weiteren werden die Angaben zu der in dieser Nutzenbewertung zusätzlich hinzugezogenen Studie TOMORROW ergänzt. Auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den eingeschlossenen Studien wird im Folgenden eingegangen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

In Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.2 führt der pU aus, dass in den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 trotz des Vergleichs gegen Placebo die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC umgesetzt sei. Als Grund führt der pU fehlende

Einschränkungen zum Einsatz nicht medikamentöser Verfahren an sowie die Möglichkeit für Patientinnen und Patienten, eine Lungentransplantation zu erhalten. Des Weiteren habe es in den 3 Studien nur geringe Einschränkungen in der Begleitmedikation gegeben, wie z. B. Azathioprin oder N-Acetylcystein. Die eingeschränkten Arzneimittel seien zusätzlich in Leitlinien nicht empfohlen [6,7]. In der Therapie akuter Exazerbationen habe den Prüfärztinnen und Prüfärzten mit Ausnahme von Pirfenidon darüber hinaus die Anwendung jedweden Arzneimittels nach eigenem Ermessen offen gestanden. Daher sieht der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in allen 3 Studien als adäquat umgesetzt an.

Es wird davon ausgegangen, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in allen 4 eingeschlossenen Studien eine Best supportive Care im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten (siehe Abschnitt 2.3.2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass sich die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Neben dem Aspekt, dass die INPULSIS-Studien auch in deutschen Zentren durchgeführt wurden, stützt sich der pU auf eine vergleichbare Prävalenzverteilung in Deutschland bezüglich des Alters der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie auf den höheren Anteil Männer in den Studien – auch wenn dieser noch höher ist als unter IPF-Patientinnen und -Patienten in der Gesamtbevölkerung – der laut pU der deutschen Versorgungsrealität entspricht. Weiterhin gibt der pU an, dass die in den Studien angelegten Kriterien nach American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association (ATS/ERS/JRS/ALAT)-Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung im deutschen Versorgungsalltag zur Anwendung kommen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er nennt die untersuchten Aspekte zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für die Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und Studie 1199.187 sind für die vorliegende Nutzenbewertung vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird gefolgt. Abweichend vom pU wird zusätzlich die Studie TOMORROW in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial dieser Studie wird als niedrig eingestuft.

Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, adjudizierte akute Exazerbationen, Dyspnoe (SOBQ), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) und der Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs und spezifische UEs) für die Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und Studie 1199.187 als niedrig. Dieser Bewertung wird eingeschränkt gefolgt.

Abweichend vom pU werden die Ergebnisse für den Endpunkt Dyspnoe (SOBQ) der Studien INPULSIS 1 und 1199.187 sowie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) der Studie 1199.187 als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Bei der Bewertung des pU ist unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht berücksichtigt, dass in die Auswertungen für diese Endpunkte relevante Anteile von Patienten gar nicht eingegangen sind (> 10 %) bzw. dieser Anteil zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden (> 5 Prozentpunkte) ist.

Ebenfalls abweichend vom pU werden die Ergebnisse für den Endpunkt adjudizierte akute Exazerbationen der Studie INPULSIS 1 als hoch verzerrt eingestuft. Zur Adjudizierung der vom Prüfarzt als akute Exazerbationen gewerteten Ereignisse wurden dem Adjudizierungskomitee u. a. Informationen zu den für die jeweiligen Patientinnen und Patienten berichteten UEs zur Verfügung gestellt. In der Studie 1199.187 wurden dabei Daten zu UEs wie z. B. gastrointestinale Erkrankungen vor Übermittlung an das Komitee zensiert. Als Grund hierfür wurde eine mögliche klinische Entblindung angegeben [12]. Zu den beiden INPULSIS-Studien liegen keine Informationen über eine Zensierung von UE-Daten vor. Eine Bewertung der Exazerbationen durch das Komitee musste in beiden INPULSIS-Studien erst bis 14 Tage vor Database Lock erfolgen. Daher lagen dem Komitee zum Bewertungszeitpunkt potenziell ausführlichere Informationen zum UE-Profil der Patientinnen und Patienten vor, als es bei der Prüfarztin oder dem Prüfarzt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Fall war. Während in der Studie INPULSIS 2 der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen das Ereignis nach Adjudizierung nicht mehr als Exazerbation gewertet wurde, nahezu gleich zwischen den Behandlungsgruppen war (jeweils ca. 2,2 % bezogen auf die Gesamtpopulation), war dieser Anteil in der Studie INPULSIS 1 im Nintedanib + BSC-Arm mit 3,9 % etwa doppelt so hoch wie im Placebo + BSC-Arm (1,5 %). Es ist daher fraglich, ob in dieser Studie im Adjudizierungsprozess eine ausreichende Verblindung der Gruppenzugehörigkeit aufrechterhalten blieb.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Husten (CASA-Q) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 sowie für die Ergebnisse des Endpunkts Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) der Studie 1199.187 als niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) der Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 bewertet der pU als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Für diesen Endpunkt legt der pU Auswertungen mit einer sogenannten Non-Responder-Imputation (NRI) vor. Hierbei wird für Patientinnen oder Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 52 die Annahme getroffen, dass sie sich verschlechtert haben – unabhängig davon, wie es ihnen zu den beiden vorangegangenen Untersuchungszeitpunkten (Woche 12 und Woche 24) ging. Es liegen weiterhin keine Informationen vor, aus denen die Gründe für das Fehlen der Werte zu Woche 52 hervorgehen. Somit bleibt unklar, ob die gewählte Ersetzung fehlender Werte für die vorliegende Auswertung sachgerecht ist. Bei einem hohen Anteil (etwa 20 %) mittels Non-Responder ersetzter Werte wird die Auswertung dieses Endpunkts, abweichend vom pU, als hoch verzerrt eingestuft.

Über die vom pU dargestellten Studien hinaus wurde die Studie TOMORROW in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der eingeschlossenen Endpunkte nachträglich bewertet. Die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, akute Exazerbationen, Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff und der Endpunkte zu den Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs und spezifische UEs) werden als potenziell niedrig verzerrt eingestuft. Für die Endpunkte Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) liegen Auswertungen vor, bei denen fehlende Informationen von Patientinnen und Patienten mittels LOCF ersetzt wurden. Es ist jedoch unklar, für wie viele der randomisierten Patientinnen und Patienten diese Ersetzung vorgenommen wurde. Darüber hinaus gehen in die Auswertungen für diese Endpunkte relevante Anteile von Patientinnen und Patienten gar nicht ein (> 10 %). Aus diesen Gründen werden diese Auswertungen als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Metaanalysen

Der pU gibt an, für die Nutzenbewertung Metaanalysen auf Basis individueller Patientendaten (IPD) durchzuführen, wofür er ein Modell mit festem Effekt verwendet. Modelle mit zufälligen Effekten betrachtet der pU nicht. Es ist aber in der Regel nicht realistisch, einen festen Effekt für mehrere Studien anzunehmen [10].

Aus diesem Grund wurden – abweichend vom pU – für alle Endpunkte, für die Ergebnisse aus 3 oder 4 Studien vorlagen, Metaanalysen mit einem Modell mit zufälligen Effekten nach Knapp und Hartung [13] neu berechnet. Dies kann jedoch bei wenigen Studien aufgrund der schlechten Schätzbarkeit der Heterogenität zwischen den Studien zu sehr unpräzisen und damit nicht verwertbaren Ergebnissen führen. In diesem Fall wurde bei Ergebnissen aus 3 oder 4 Studien für die Festlegung der Aussagesicherheit für den jeweiligen Endpunkt geprüft, ob die Effektschätzungen der einzelnen Studien gleichgerichtet sind [10]. Lediglich für Endpunkte für die ausschließlich Daten aus den beiden Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 vorlagen, wurde ein Modell mit festem Effekt verwendet, da diesen Studien ein identisches Design mit gemeinsamem Protokoll zugrunde lag.

Der pU gibt an, eine mögliche Heterogenität zwischen den Studienergebnissen anhand eines Interaktionsterms in seiner Metaanalyse auf Basis von IPD zu prüfen. Dies ist sachgerecht für die gemeinsame Effektschätzung der Ergebnisse der beiden INPULSIS-Studien. Bei Endpunkten mit vorliegenden Ergebnissen aus 3 oder 4 Studien wird jedoch ein Modell mit zufälligen Effekten zugrunde gelegt und daher die Heterogenität anhand des Q-Tests neu beurteilt. Abweichend vom pU wird im Fall relevanter Heterogenität auf zusammenfassende Effektschätzungen verzichtet.

Sensitivitätsanalysen

Der pU verweist in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.4 auf die in den jeweiligen Studien geplanten und durchgeführten Sensitivitätsanalysen. Studienübergreifende Sensitivitätsanalysen berichtet er nur für die Endpunkte zu den UEs (Ausschluss von Exazerbationen und Progression der Grunderkrankung). Gründe für die Auswahl und die Beschränkung auf diese speziellen Sensitivitätsanalysen fehlen.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Sofern keine abweichende Angabe gemacht wird, erfolgte die Erhebung der Endpunkte in den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und TOMORROW jeweils zu Woche 52, in Studie 1199.187 wurden die Endpunkte jeweils zu Woche 24 erhoben.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Die Mortalität wurde in allen 4 Studien erhoben. Der pU legt für die Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 Auswertungen zu 2 verschiedenen Operationalisierungen vor:

- Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache
- Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod

Die Einordnung der Todesursache als respiratorisch bedingt erfolgte dabei in den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 durch ein verblindetes unabhängiges Komitee.

Der Endpunkt respiratorisch bedingter Tod wird auch über die Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache abgebildet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das Gesamtüberleben als Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache eingeschlossen.

Morbidität

- FVC: nicht eingeschlossen

Die FVC ist das Lungenvolumen, welches nach maximaler Einatmung forciert ausgeatmet werden kann. Die FVC wurde in allen 4 Studien erhoben.

Für INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 legt der pU Auswertungen zu verschiedenen Operationalisierungen vor:

- jährliche FVC-Abnahme [ml]
- FVC-Responder zu Woche 24 (Schwellenwert 10 bzw. 5 Prozentpunkte)

Zusätzlich legt der pU für die beiden Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 Auswertungen zu einer weiteren Operationalisierung vor:

- FVC-Responder zu Woche 52 (Schwellenwert 10 bzw. 5 Prozentpunkte)

Der pU gibt an, dass FVC ein Surrogat für die Mortalität darstellt und legt hierfür Daten vor. Weiterhin begründet der pU den Einschluss des Endpunkts FVC damit, dass sich eine Abnahme der FVC auch unmittelbar auf die Patientin oder den Patienten auswirke, was sich in einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen über SGRQ) solcher Patientinnen und Patienten zeige, die keine Abnahme der FVC erfahren.

Die vom pU vorgelegten Daten zur Surrogatvalidierung sind nicht ausreichend, um auf Basis der FVC einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität abzuleiten, eine ausführliche Begründung wird in Abschnitt 2.7.9.4 gegeben. Des Weiteren wird die vom pU beschriebene Auswirkung der FVC auf die Lebensqualität bereits durch andere eingeschlossene Endpunkte dargestellt, die geeigneter sind, Auswirkungen auf die Lebensqualität abzubilden (SGRQ). Die FVC wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

- akute Exazerbationen: eingeschlossen

Exazerbationen kennzeichnen eine nicht anderweitig erklärable Verschlechterung der Dyspnoe innerhalb der letzten 4 Wochen, verbunden mit u. a. einer Verschlechterung des Gasaustauschs (Hypoxämie) und ggf. einer Verschlimmerung des Hustens, Fieber und / oder vermehrtem Sputum [8]. Eine Exazerbation hat für Patientinnen und Patienten eine erhebliche Verschlechterung ihres Zustands zur Folge, auch ein tödlicher Verlauf ist möglich [8].

In INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 waren Exazerbationen durch das Vorliegen aller folgenden Merkmale definiert:

- unerklärtes Neuauftreten oder Zunahme von Dyspnoe innerhalb der letzten 30 Tage,
- neue diffuse pulmonale Infiltrate auf dem Röntgenbild des Thorax und / oder neue mittels Hochauflösender Computer-Tomografie (HRCT) festgestellte parenchymale Anomalien ohne Pneumothorax oder Pleuraergüsse (neue Milchverschattungen) seit der letzten Visite,
- Ausschluss von Infektionen gemäß üblicher klinischer Praxis oder mikrobiologischer Studien und
- Ausschluss neuer möglicher Erkrankungen gemäß üblicher Praxis, einschließlich Linksherzversagen, Lungenembolie und akuter Lungenverletzung.

In TOMORROW waren Exazerbationen vergleichbar definiert durch das Vorliegen aller folgenden Merkmale:

- Progression der Dyspnoe über mehrere Tage bis 4 Wochen
- neue diffuse pulmonale Infiltrate auf dem Röntgenbild des Thorax und / oder neue mittels HRCT festgestellte parenchymale Anomalien ohne Pneumothorax oder Pleuraergüsse (neue Milchverschattungen) seit der letzten Visite,
- Abnahme im arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) ≥ 10 mmHg oder im Alveoloarteriellen Sauerstoffdruckgradienten (P[A-a]O_2) < 225 seit der letzten Visite
- Ausschluss von Infektionen gemäß üblicher klinischer Praxis und mikrobiologischer Studien und
- Abwesenheit von Herzinsuffizienz, Lungenembolie etc.

Neben der Erhebung akuter Exazerbationen anhand dieser Definitionen gingen Exazerbationen laut pU auch in die Erhebung von Nebenwirkungen ein (siehe unten, im Abschnitt zu Nebenwirkungen), wodurch es zu einer Überlappung der beiden Endpunkte kommen kann. Konkrete Angaben, wie beispielsweise eine Zuordnung von Ereignissen zu bestimmten PTs, liegen hierzu jedoch nicht vor.

In den beiden INPULSIS-Studien und 1199.187 wurde bei der Erhebung zwischen von der Prüffärztin oder vom Prüfarzt erhobenen Exazerbationen (im Folgenden als akute Exazerbationen bezeichnet) und solchen, die durch ein verblindetes unabhängiges Komitee bestätigt wurden, unterschieden. Das Komitee ordnete dabei die von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt diagnostizierten akuten Exazerbationen den Kategorien „bestätigte“, „vermutete“ oder „keine Exazerbation“ zu. Als adjudizierte akute Exazerbationen wurden dabei diejenigen akuten Exazerbationen bezeichnet, die vom Komitee den Kategorien „bestätigt“ oder „vermutet“ zugeordnet wurden.

Auf Grundlage der Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 legt der pU Auswertungen zu verschiedenen Operationalisierungen von Exazerbationen vor:

- Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation
- Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation
- Zeit bis zur ersten schwerwiegenden akuten Exazerbation
- Zeit bis zur ersten schwerwiegenden adjudizierten akuten Exazerbation

Schwerwiegende Exazerbationen bezeichnen jene Exazerbationen, welche in den 3 Studien als SUEs erhoben wurden. Die Auswertungen zu schwerwiegenden akuten Exazerbationen und zu schwerwiegenden adjudizierten akuten Exazerbationen legt der pU zur Unterstreichung der Patientenrelevanz von Exazerbationen vor.

Der pU geht von einer höheren Ergebnissicherheit der adjudizierten akuten Exazerbationen im Vergleich zu den durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt erhobenen akuten Exazerbationen aus und leitet daraus eine höhere Aussagesicherheit für adjudizierte akute Exazerbationen ab.

In Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3.2.1 beschreibt der pU, dass die Erhebung akuter Exazerbationen in INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 durch die Prüferärztin / den Prüferarzt anhand einer präspezifizierten Definition (siehe oben) als UEs erfolgte. Aus der Beschreibung des pU geht nicht hervor, ob es sich dabei um 2 verschiedene Erhebungen von Exazerbationen handelte (entweder nach obiger Definition oder anhand präspezifizierter PTs) oder ob und wie beide Kriterien für eine einzige Erhebung miteinander verbunden wurden. Aus den Ergebnistabellen des pU geht hervor, dass unter dem PT Idiopathische Lungenfibrose sowohl Progression als auch Exazerbationen erfasst wurden. Es liegen jedoch keine Informationen vor, ob dies präspezifiziert war und ob weitere PTs zur Erhebung von Exazerbationen verwendet wurden.

Exazerbationen werden in der vorliegenden Bewertung als patientenrelevantes Ereignis angesehen. Gründe hierfür sind bei IPF die für Patientinnen und Patienten nach einer Exazerbation spürbare Verschlechterung der Symptomatik gegenüber dem Zeitpunkt vor der Exazerbation sowie die mit dem Ereignis verbundene Verschlechterung der Prognose. Eine zusätzliche Darstellung schwerwiegender Exazerbationen erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht.

Für die Nutzenbewertung sind primär die adjudizierten akuten Exazerbationen relevant, weil bei diesen von einer höheren Messsicherheit auszugehen ist. Bei der Studie INPULSIS 1 ist fraglich, ob im Adjudizierungsprozess eine ausreichende Verblindung der Gruppenzugehörigkeit aufrechterhalten blieb (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Für die Studie INPULSIS 2 zeigen sich keine Hinweise darauf. In der Studie 1199.187 wurden Daten zu UEs wie z. B. gastrointestinale Erkrankungen vor Übermittlung an das Komitee zensiert, um eine Entblindung zu verhindern. In der Studie TOMORROW erfolgte keine nachträgliche Adjudizierung von Exazerbationsereignissen. Für diese Studie werden daher die Ergebnisse zu nicht adjudizierten akuten Exazerbationen herangezogen.

Exazerbationen werden als Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation eingeschlossen.

- Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest): eingeschlossen

Bei dem 6 Minuten Gehstest handelt es sich um eine Belastungsprüfung, bei der die Strecke ermittelt wird, die eine Patientin oder ein Patient innerhalb von 6 Minuten auf ebenem Terrain in einem selbstbestimmten Tempo zurücklegen kann. Tempowechsel und Pausen sind erlaubt, jedoch sollten sich die Patientinnen und Patienten am Ende des Tests angestrengt fühlen [14].

Der 6 Minuten Gehstest wurde in den Studien 1199.187 und TOMORROW jeweils als Änderung zu Studienende erfasst.

Der pU präsentiert für die Studie 1199.187 Auswertungen zur Veränderung der Gehstrecke im 6 Minuten Gehstest bis Woche 24. Die Patientenrelevanz des Endpunkts begründet er damit, dass der Test Aufschluss darüber gibt, wie gut tägliche Aktivitäten ausgeführt werden können.

Des Weiteren gibt der pU an, dass ein Abfall in der Gehstrecke im 6 Minuten Gehstest im vorliegenden Anwendungsgebiet auf ein erhöhtes Sterberisiko hindeute [15-17]. Eine Surrogatvalidierung für den Endpunkt legt er nicht vor.

In die vorliegende Nutzenbewertung wird die Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) als Änderung zu Studienende eingeschlossen.

- HRCT-QLF: nicht eingeschlossen

Der HRCT-QLF wurde entwickelt zur Quantifizierung und Klassifizierung des Fibrosierungsgrades bei Patientinnen und Patienten mit Sklerodermie-bedingter interstitieller Lungenerkrankung [18]. Der Score basiert auf dem bildgebenden Verfahren der HRCT [18].

In der Studie 1199.187 wurde die Veränderung des HRCT-QLF Scores bis Woche 24 erhoben. In den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und TOMORROW wurde der Score nicht erhoben.

In seiner Argumentation zur Patientenrelevanz des Endpunkts bezieht sich der pU auf eine Korrelation des Scores im Krankheitsverlauf mit Veränderungen der FVC [19]. Er zitiert eine Studie [20], nach der die Veränderung des Scores eine prädiktive Aussagekraft über die weitere Abnahme der FVC hat, wodurch er Rückschlüsse auf die Verschlechterung des Krankheitsverlaufs zulasse. Eine Surrogatvalidierung legt der pU für diesen Endpunkt nicht vor.

Der HRCT-QLF beruht auf einem bildgebenden Verfahren und hat somit keine unmittelbare Patientenrelevanz. In die vorliegende Nutzenbewertung werden andere Endpunkte eingeschlossen, wie z. B. akute Exazerbationen oder der SOBQ, die geeignet sind, eine für die Patientin oder den Patienten spürbare und somit unmittelbar patientenrelevante Verschlechterung der Erkrankung abzubilden.

- respiratorisch bedingte Hospitalisierung: nicht eingeschlossen

Respiratorisch bedingte Hospitalisierung wurde als Endpunkt in der Studie 1199.187 erhoben.

In Modul 4 A legt der pU Auswertungen über die Zeit bis zur ersten respiratorisch bedingten Hospitalisierung vor. Die Patientenrelevanz des Endpunkts begründet er mit limitierten therapeutischen Optionen, eingeschränkter Lebensdauer der Patientinnen und Patienten nach Ende der Hospitalisierung sowie mit der einer Hospitalisierung vorausgehenden Symptomatik, welche für die Patientin oder den Patienten deutlich spürbar und äußerst belastend sein können. Der pU selbst räumt dem Endpunkt im Kontext der Nutzenbewertung eine untergeordnete Rolle ein (siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3.2.4).

Es liegen keine Informationen dazu vor, welche Ereignisse in den Endpunkt respiratorisch bedingte Hospitalisierung eingingen. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass es Überlappungen mit dem eingeschlossenen Endpunkt der akuten Exazerbationen gibt. Daher wird der Endpunkt respiratorisch bedingte Hospitalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

- Dyspnoe (SOBQ): eingeschlossen

Der SOBQ ist ein Fragebogen, der mittels 24 Items die Schwere der Dyspnoe bei Patientinnen und Patienten erhebt. 21 der Items beziehen sich auf die Schwere der Kurzatmigkeit bei alltäglichen Aktivitäten, weitere 3 Items erheben das Ausmaß der Einschränkungen für Patientinnen und Patienten im Alltag durch ihre Kurzatmigkeit [21]. Die Items werden jeweils auf einer Skala von 0 („Not at all“) bis 5 („Maximally or unable to do because of breathlessness“) erhoben. Kategorie 4 ist mit „Severely“ bezeichnet, die Bedeutung der Kategorien 1, 2 und 3 ist im Fragebogen nicht angegeben. Die Summe aller Items bildet den SOBQ-Gesamtscore im Rahmen von 0 bis 120 Punkten, wobei ein höherer Gesamtscore eine höhere Beeinträchtigung durch Kurzatmigkeit bedeutet [21]. Die Auswertung einzelner Domänen ist nicht vorgesehen. Der SOBQ kann bei Patientinnen und Patienten mit IPF zur Erfassung der Schwere der Dyspnoe eingesetzt werden [22,23].

Der SOBQ wurde in den INPULSIS-Studien jeweils bis Woche 52 erhoben und in 1199.187 bis Woche 24. In der Studie TOMORROW wurde der Fragebogen nicht eingesetzt.

In Modul 4 A legt der pU Auswertungen zu Veränderungen des Gesamtscores bis Woche 52 (INPULSIS-Studien) bzw. bis Woche 24 (1199.187) vor. Er ordnet den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Der SOBQ fragt die Schwere der Dyspnoe-Symptomatik und die damit verbundenen Einschränkungen ab, nicht jedoch die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (zumindest physisch, psychisch und sozial). Der SOBQ wird daher entgegen dem Vorgehen des pU der Morbidität zugeordnet. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Veränderung des Gesamtscores werden in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Husten (CASA-Q): eingeschlossen

Der CASA-Q wurde ursprünglich zur Erfassung der Intensität der Symptome Husten und Sputum sowie ihrer Auswirkung auf Patientinnen und Patienten mit Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronischer Bronchitis entwickelt [24]. Die für Patientinnen und Patienten mit IPF validierte Fassung des Fragebogens umfasst 3 Fragen zur Symptomatik sowie 8 Fragen zur Beeinträchtigung durch Husten; Die Items zu Sputum werden im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erhoben [23]. Die Patientinnen und Patienten beantworten die Fragen auf einer 5-Punkte Likert-Skala („not at all/never“ bis „a lot/always“). Die Scores der Domänen können einen Wert von 0 bis 100 annehmen, wobei ein höherer Score mit weniger Symptomen/weniger Belastung durch Husten assoziiert ist [23]. Es wird nicht beschrieben, dass die Berechnung eines Gesamtscores für den CASA-Q vorgesehen ist [24].

Der CASA-Q wurde in den beiden INPULSIS-Studien erhoben, wobei analog zur Publikation von Gries et al. 2013 [23] lediglich die 11 Items zu Hustensymptomen und Hustenbelastung eingesetzt wurden. Der pU ordnet den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu und legt in Modul 4 A Ergebnisse zu folgenden Auswertungen vor:

- Veränderung der Hustensymptome bis Woche 52
- Veränderung der Hustenbelastung bis Woche 52

Beide Auswertungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Der pU ordnet den Endpunkt der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Der Endpunkt erfasst die Hustensymptomatik und eine damit verbundene Beeinträchtigung und wird daher abweichend vom Vorgehen des pU der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

- Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C): eingeschlossen

Der vom pU in den INPULSIS-Studien eingesetzte Fragebogen PGI-C erfasst die Veränderung des respiratorischen Zustands zu Woche 52 im Vergleich zum respiratorischen Zustand vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation. Der Fragebogen besteht aus 1 Item. Die Patientinnen und Patienten geben dabei die Veränderung ihres respiratorischen Zustands auf einer 7-stufigen Skala von 1 („sehr viel besser“) bis 7 („sehr viel schlechter“) an.

Das Instrument umfasst zwar nicht spezifisch das Anwendungsgebiet IPF, dennoch bildet es den bei IPF eingeschränkten respiratorischen Zustand ab.

Der PGI-C wurde in beiden INPULSIS-Studien zu Woche 52 erhoben. Der pU legt Auswertungen zu Responderanalysen vor, bei denen diejenigen Patientinnen und Patienten als Responder gewertet wurden, die als Antwort „sehr viel besser“, „viel besser“, „ein wenig besser“, oder „ohne Veränderung“ angaben.

Der PGI-C wird als patientenrelevanter Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und die Responderanalysen herangezogen. Da sich das Krankheitsbild der IPF durch eine schnelle Progression auszeichnet, ist das vom pU herangezogene Responsekriterium

in der vorliegenden Situation angemessen. Ob allerdings eine Recallzeit von 1 Jahr sinnvoll ist, erscheint fraglich [25]. Da die beiden betrachteten Studien RCTs sind, wird davon ausgegangen, dass die Limitationen durch die lange Recallzeit in den Studienarmen vergleichbar ist und somit die Ergebnisse des PGI-C dennoch interpretiert werden können.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Auf der EQ-5D VAS können Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 0 bis 100 einstufen. Dabei steht 0 für den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde in INPULSIS 1 und INPULSIS 2 erhoben.

Der pU präsentiert Auswertungen zur Veränderung der EQ-5D VAS über 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Dem Vorgehen wird gefolgt.

- Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff: eingeschlossen

In TOMORROW liegen Auswertungen zur Zeit bis zur ersten vorübergehenden oder dauerhaften Versorgung mit Sauerstoff (definiert als ≥ 15 Stunden) vor. Der pU schließt die Studie TOMORROW nicht ein und legt daher in Modul 4 A keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

Es wird davon ausgegangen, dass die Versorgung mit Sauerstoff über mindestens 15 Stunden täglich auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweist und mit einer für Patientinnen und Patienten spürbaren Belastung verbunden ist. Die Zeit bis zur Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff wird daher in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ): eingeschlossen

Der SGRQ ist ein Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Atemwegserkrankungen. Das Instrument umfasst 50 Items in 3 Domänen (Symptome, Aktivität, Alltagsbelastung). Die Items werden gewichtet und für den Gesamtscore sowie die 3 Domänen jeweils auf einer Skala von 0 bis 100 erfasst. Höhere Werte zeigen eine höhere Beeinträchtigung an [25].

Der SGRQ wurde in den INPULSIS-Studien sowie in TOMORROW jeweils bis Woche 52 erhoben, in 1199.187 erfolgte die Erhebung bis Woche 24.

In Modul 4 A legt der pU Auswertungen für die Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 zu jeweils 2 Operationalisierungen vor:

- Veränderung SGRQ-Gesamtscore bis Woche 52 (INPULSIS 1 und INPULSIS 2) bzw. bis Woche 24 (INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187)

- SGRQ-Responder zu Woche 52 (INPULSIS 1 und INPULSIS 2) bzw. zu Woche 24 (INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187)

SGRQ-Responder sind dabei vom pU jeweils als Patientinnen oder Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (d. h. Abnahme) um ≥ 4 Punkte definiert.

Der SGRQ wurde für Atemwegserkrankungen (COPD und Asthma) entwickelt. In der Studie Swigris 2018 [25] (basierend auf Daten der für die Nutzenbewertung vorgelegten INPULSIS-Studien) wurde der Fragebogen quantitativ für Patientinnen und Patienten mit IPF validiert. Es gab keinen qualitativen Validierungsschritt mit Einbindung von Patientinnen und Patienten und deren Einschätzung zu Relevanz, Vollständigkeit und Verständlichkeit der Fragen. Der Fragebogen wird dennoch als hinreichend validiert für Patientinnen und Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen angesehen.

Aus der Publikation Swigris 2018 [25] geht nicht hervor, dass eine Responseschwelle von 4 Punkten in der vorliegenden Indikation IPF eine geeignete MID darstellt. Daher ist die MID von 4 Punkten in der IPF-Population nicht hinreichend validiert. Zudem geht aus den Veränderungen im Gesamtscore des SGRQ hervor, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in den beiden großen INPULSIS-Studien im Mittel verschlechtert hat. Vor diesem Hintergrund erscheint die präspezifizierte Analyse von Respondern, die sich verbessert haben, im vorliegenden Anwendungsgebiet kein sinnvoller Ansatz zu sein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die präspezifizierten stetigen Analysen herangezogen.

- SGRQ IPF-spezifische Version (SGRQ-I): nicht eingeschlossen

Bei dem SGRQ-I handelt es sich um eine krankheitsspezifische Version des SGRQ zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit IPF [26]. Die Anpassung umfasst eine Reduzierung der Items sowie der Antwortoptionen der Symptom- und Belastungsitems. Zudem wird eine Anpassung der Formulierungen sowie die Recall-Periode für einige Items beschrieben [26].

Analog zum SGRQ legt der pU für den SGRQ-I Auswertungen zu 2 Operationalisierungen vor:

- Veränderung SGRQ-I-Gesamtscore bis Woche 52 (INPULSIS 1 und INPULSIS 2) bzw. bis Woche 24 (INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187)
- SGRQ-I-Responder zu Woche 52 (INPULSIS 1 und INPULSIS 2) sowie zu Woche 24 (INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187)

Responder sind dabei analog zum Vorgehen des pU zum SGRQ definiert als Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung (d. h. Abnahme) um ≥ 4 Punkte. In der Studie 1199.187 war der Endpunkt SGRQ-I nicht präspezifiziert.

Die vom pU vorgelegte Publikation (Yorke 2010 [26]) beschreibt ausschließlich die Entstehung des SGRQ-I aus dem SGRQ sowie einen Scoring-Algorithmus, um die Domänen-Scores des neuen SGRQ-I mit den Scores des Original-SGRQ vergleichbar zu machen. Der pU legt keine Validierungsstudien vor, die den Einsatz des SGRQ-I untersuchen.

Aus diesen Gründen wird der SGRQ-I in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU präsentiert für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs Auswertungen zum relativen Risiko.

Die medianen Behandlungs- und Beobachtungszeiten sind in den 4 eingeschlossenen Studien jeweils zwischen den Interventions- und Vergleichsarmen vergleichbar, daher werden die vom pU vorgelegten Auswertungen eingeschlossen. Akute Exazerbationen wurden als UEs erfasst und fließen daher in die Auswertungen mit ein. Es liegen darüber hinaus keine Angaben hierzu vor (beispielsweise zu präspezifizierten PTs zur Erfassung von Exazerbationen als UEs). Zusätzlich wurden Exazerbationen anhand von Definitionen als Wirksamkeitsendpunkt erfasst (siehe oben, Abschnitt zu Morbidität), wodurch es zu einer Überlappung der beiden Endpunkte kommen kann. Aufgrund der verhältnismäßig geringen Anzahl aufgetretener Exazerbationen wird von keiner maßgeblichen Beeinflussung der Ergebnisse zu UEs ausgegangen.

- spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Der pU legt Auswertungen zu einer Vielzahl von UEs von besonderem Interesse vor. Dieser Auswahl wird nur in Teilen gefolgt.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignissen auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Anhand der oben beschriebenen Methodik wird in der vorliegenden Nutzenbewertung folgendes spezifische UE ausgewählt:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind mehrere PTs mit Effekten zum Nachteil von Nintedanib + BSC enthalten. Um diesen Zusammenhang zu verdeutlichen, werden die Ergebnisse zu diesen UEs daher in den Ergebnissen dargestellt, jedoch werden sie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU gibt an, den Interaktionstest auf Basis von IPD, durch den Einschluss des subgruppenbildenden Faktors und des entsprechenden Interaktionsterms durchzuführen. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt.

Zum einen basieren die im Modul 4 A dargestellten Interaktionstests zu binären Endpunkten auf dem Odds Ratio und nicht dem in der Nutzenbewertung relevanten relativen Risiko. Zum anderen führt der pU keine Untersuchung der Homogenität der Effektschätzungen innerhalb einer Subgruppe durch und verzichtet vollständig auf eine Darstellung von Forst-Plots sowie auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse auf Einzelstudienebene. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Bei Heterogenität zwischen den Studien innerhalb einer Subgruppe ist eine zusammenfassende Effektschätzung nicht aussagekräftig. Eine entsprechende Überprüfung ist aufgrund der fehlenden Subgruppenangaben auf Einzelstudienebene nicht möglich. Somit werden die vorliegenden Subgruppenergebnisse in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nintedanib herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nintedanib herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nintedanib herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise beurteilt der pU als „hoch“ und gibt an, dass es sich bei den 3 von ihm für die Nutzenbewertung von Nintedanib herangezogenen RCTs INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 jeweils um Nachweise des Evidenzlevels Ib handelt. Das Verzerrungspotenzial beurteilt der pU sowohl endpunktübergreifend als auch für alle patientenrelevanten Endpunkte als niedrig.

Der pU gibt an, dass eine metaanalytische Auswertung der beiden INPULSIS-Studien auf Basis der IPD a priori geplant und beide Studien aufgrund des identischen Designs auch dafür geeignet waren. Aufgrund ihres ähnlichen Studiendesigns schließt der pU die Studie 1199.187 zusätzlich in die Metaanalyse (auf Basis von IPD) ein und gibt an, hierdurch Evidenz der Stufe Ia vorzulegen.

Der Einschätzung des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial der vom pU eingeschlossenen Studien wird gefolgt, auf die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird in den Abschnitten 2.4.2 und 2.7.4.2 eingegangen. Auf Basis metaanalytischer Auswertungen ist die Ableitung von maximal Belegen möglich (siehe Abschnitt 2.4.3).

Auf die Patientenrelevanz der vom pU dargestellten Endpunkte und die Validität der verwendeten Messinstrumente wird in Abschnitt 2.7.4.3.2 eingegangen, die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 2.7.4.3.4 kommentiert.

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU sieht in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Vorteile für Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, welche die Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen überwiegen. Dabei seien die

Vorteile in Mortalität und Morbidität jeweils als Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen einzuordnen. Die Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität seien als Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen einzustufen. Für Abbruch wegen UEs liege ein geringerer Nutzen vor.

Insgesamt sieht der pU für Patientinnen und Patienten mit IPF einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt.

Der pU zieht für seine Einschätzung Ergebnisse zu Endpunkten heran, die in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Berücksichtigung finden (z. B. in der Endpunktkategorie Morbidität der Endpunkt FVC, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Abweichungen in der Beurteilung der Ergebnisse zu den eingeschlossenen Endpunkten gegenüber der Einschätzung des pU werden in Abschnitt 2.4.3 beschrieben.

Eine detaillierte Bewertung zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber BSC ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nintedanib eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nintedanib herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu einem patientenrelevanten Endpunkt abgeleitet werden können.

Der pU beschreibt, dass in den von ihm in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien noch keine tragfähigen statistischen Aussagen zum Gesamtüberleben getroffen werden könnten.

Grund hierfür sei die „unreife Datenlage“. In den Studien sei bisher erst eine geringe Anzahl von Ereignissen eingetreten. Aus diesem Grund stellt der pU Ergebnisse zum Endpunkt FVC als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben dar.

Die vom pU vorgelegten Daten zur Surrogatvalidierung sind nicht ausreichend, um auf Basis der FVC einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität abzuleiten. Dies wird im Folgenden erläutert.

Methodisches Vorgehen des pU zur Surrogatvalidierung

Der pU präsentiert eine eigene Analyse zum Zusammenhang zwischen Effekten auf den Endpunkt FVC und den Endpunkt Mortalität, wobei die Validität des Endpunkts FVC als Surrogat für das Gesamtüberleben mittels einer korrelationsbasierten Methodik gezeigt werden soll.

Der Studienpool für die Analyse besteht aus 3 placebokontrollierten Studien zu Nintedanib (Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und TOMORROW) und 3 placebokontrollierten Studien zum Wirkstoff Pirfenidon, jeweils bei Patientinnen und Patienten mit IPF.

Eine Aussage über den Effekt der Behandlung auf das Gesamtüberleben will der pU zum einen mithilfe einer Metaregression aus dem Effektschätzer für die FVC ableiten und zum anderen aus der Berechnung des Korrelationskoeffizienten.

Mängel in der Informationsbeschaffung des pU

Die Informationsbeschaffung des pU beruht nicht auf einer systematischen Suche nach geeigneten Studien für die Surrogatvalidierung. Vielmehr identifiziert der pU die oben genannten 6 Studien in einer Publikation von Mitarbeitern der US-amerikanischen Zulassungsbehörde [27], in der die Ergebnisse zu den Endpunkten Änderung der FVC und der Gesamtmortalität gegenübergestellt werden.

Die in die vorliegende Nutzenbewertung und auch vom pU selbst eingeschlossene Studie 1199.187 zieht der pU nicht zur Surrogatvalidierung heran. Eine Begründung für dieses Vorgehen liefert er nicht. Der Studienpool für die Surrogatvalidierung ist damit unvollständig. Es ist unklar, ob neben 1199.187 noch weitere Studien im Anwendungsgebiet IPF geeignet gewesen wären, um in eine Surrogatvalidierung des Endpunkts FVC für das Gesamtüberleben bei IPF eingeschlossen zu werden.

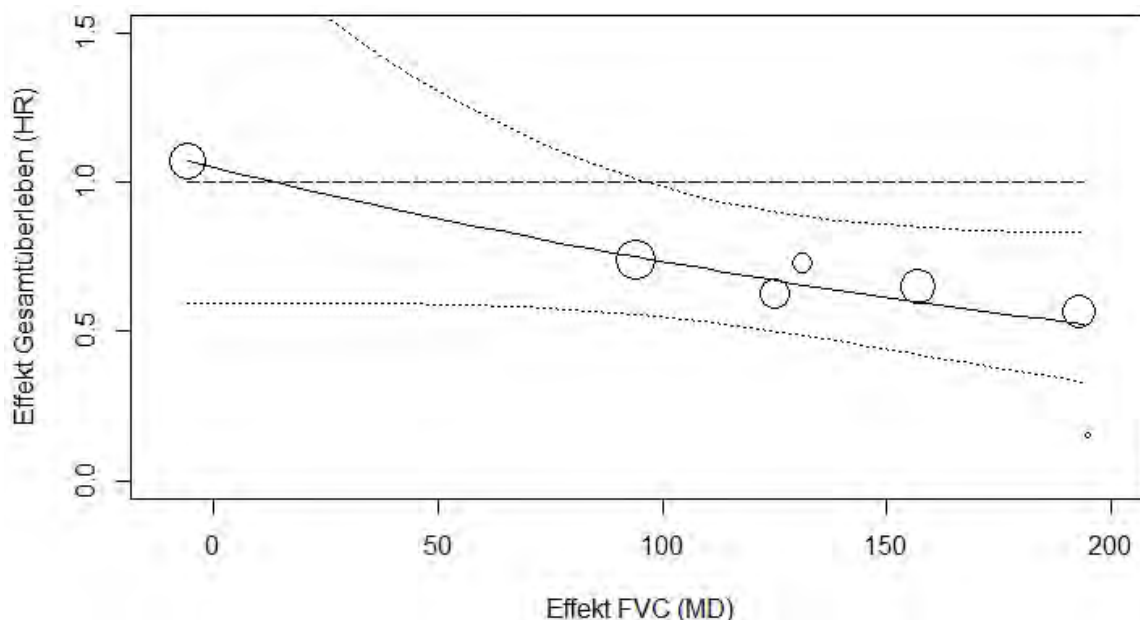
Methodische Mängel

Das Vorgehen zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten beschreibt der pU nicht, die Methodik ist somit unklar. Er gibt eine Schätzung des Korrelationskoeffizienten von $r = -0,96$ (95 %-KI [-0,996; -0,675]) an. Aus diesen Ergebnissen kann keine ausreichend hohe Korrelation abgeleitet werden [28], um die Validität der FVC als Surrogatendpunkt für die Gesamtmortalität zeigen.

Im gewählten Metaregressionsmodell wird zudem eine Konstante von 0 als fester Achsenabschnitt durch den Ursprung gewählt. Dies kann einen bedeutsamen Hebeleffekt bewirken und sich somit in relevantem Ausmaß auf den Steigungsparameter des Regressionsmodells auswirken. Der pU präsentiert keine Sensitivitätsanalyse, in der dies untersucht wird. In Validierungsmodellen ist regelhaft die Festlegung eines Achsenabschnitts nicht empfohlen [29], vielmehr wird dieser durch ein jeweiliges Modell geschätzt. Weiterhin stellt der pU Konfidenzbänder dar, deren methodischer Ursprung unklar bleibt. Die vom pU gewählte Festlegung der Regressionsgerade sowie der Konfidenzbänder durch den Punkt des Nulleffekts führt – in der hier vorliegenden Situation – bei jeder möglichen positiven mittleren Änderung der FVC zu einem signifikanten Mortalitätsvorteil. Das vom pU gewählte Vorgehen ist aus den genannten Gründen nicht adäquat.

Angemessen wäre die Berechnung eines geeigneten Schwellenwerts (wie z. B. Surrogate Threshold Effect; STE) mittels Regressionsmodell und zugehörigem 95 %-Prädiktionsintervall. Diese Möglichkeit, hat der pU im vorliegenden Dossier nicht genutzt.

Um den Einfluss auf den Zusammenhang von FVC und Gesamtüberleben mittels STE zu untersuchen, wurde im Rahmen der Nutzenbewertung eine eigene Metaregression durchgeführt. Dabei wurde der Studienpool um die Studie 1199.187 ergänzt. Für die Metaregression wurde ein Modell mit zufälligen Effekten sowie das dazugehörige 95 %-Prädiktionsintervall verwendet.



Regressionsgerade (durchgezogene Linie) mit zugehörigen 95 %-Prädiktionsbändern (gepunktete Linien), die Durchmesser der Studienpunkte sind proportional zur Gewichtung aus der Metaregression. Der Nulleffekt des Gesamtüberlebens ist als gestrichelte Linie angegeben. Die Stelle auf der x-Achse, an der das obere 95 %-Prädiktionsband den Nulleffekt auf dem Gesamtüberleben schneidet, entspricht dem STE.

Abbildung 1: Effektschätzer für die Validierung von FVC als Surrogat des Gesamtüberlebens für erwachsene Patientinnen und Patienten mit IPF

Abbildung 1 zeigt alle in die Metaregression eingeschlossenen Studien mit ihren Effektschätzern für die FVC und das Gesamtüberleben. Der Studienpool enthält im Vergleich zum Vorgehen des pU zusätzlich die Studie 1199.187, es erfolgte jedoch keine systematische Suche nach weiteren relevanten Studien, wie sie für eine Surrogatvalidierung erforderlich wäre. Der aus der Metaregression resultierende STE entspricht einer mittleren Änderung in der FVC von 94 ml. Die gepoolte mittlere Veränderung der FVC (INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW) beträgt 115,17 ml (95 %-Konfidenzintervall [74,19 ml; 156,15 ml]). Somit ist auf Basis des beobachteten Effekts auf der FVC in den für die Nutzenbewertung relevanten Studien nicht nachgewiesen, dass von einem Effekt bezüglich des Gesamtüberlebens auszugehen ist.

Weitere vom pU zur Surrogatvalidierung vorgelegte Studien nicht geeignet

Um die Verwendung der FVC als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben bei IPF zu unterstützen, verweist der pU neben seinen oben beschriebenen eigenen Analysen auf mehrere Publikationen, in denen der Zusammenhang der beiden Endpunkte untersucht wurde [27,30-38]. Dabei geht der pU von 3 Operationalisierungen zur FVC aus, um einen Zusammenhang mit Mortalität zu zeigen:

- Abnahme der FVC [% des Sollwerts]
- FVC-Responderanalysen mit dem Schwellenwert 10 %
- FVC-Responderanalysen mit dem Schwellenwert 5 %

Keine dieser Arbeiten präsentiert jedoch Ergebnisse zum Zusammenhang der Endpunkte auf Ebene der Effekte, sodass sie die Anforderungen an eine geeignete Validierungsstudie jeweils nicht erfüllen. Auch zeigen sie keine dramatische oder bedeutende Reduktion des Risikos bzgl. des Endpunkts Gesamtüberleben. Damit erfüllen diese Arbeiten nicht die Voraussetzungen, um einen Einfluss auf den Zusammenhang von FVC und Gesamtüberleben zu zeigen.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Daten zur Surrogatvalidierung weisen sowohl Mängel in der Informationsbeschaffung als auch methodische Mängel auf. Sie sind insgesamt nicht ausreichend, um auf Basis der Ergebnisse auf der FVC einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität abzuleiten.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die IPF stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Laut Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiet) der Fachinformation wird Nintedanib [5] angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der IPF. Der pU spezifiziert zur Charakterisierung der Zielpopulation, dass die IPF-Diagnose die ATS/ERS/JRS/ALAT-Klassifikationskriterien erfüllen muss. Diese Spezifikation stellt eine Operationalisierung dar, die in Abschnitt 3.1.3 adressiert wird.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU macht Angaben zur Therapie der IPF und insbesondere zum aus seiner Sicht hierzu bestehenden Beitrag von Nintedanib. Angaben zum therapeutischen Bedarf sind dem Abschnitt nicht explizit zu entnehmen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte:

Schritt 1) Erwachsene in Deutschland am 31.12.2016

Der pU berechnet zunächst eine geschätzte Anzahl von 69 051 391 am 31.12.2016 in Deutschland lebenden Erwachsenen auf Basis der Fortschreibung des Bevölkerungsstands, die der pU der GENESIS-Datenbank des Statistischen Bundesamts entnimmt [39].

Schritt 2) Erwachsene mit IPF in Deutschland

Der pU gibt an, dass eine orientierende Literaturrecherche in PubMed zur Epidemiologie der IPF keine relevanten Treffer für Deutschland ergab. Daher suchte der pU – aufbauend auf der Vorgehensweise im Modul 3 A zur Nutzenbewertung zu Nintedanib vom 12.03.2015 [40] – Literatur zur Prävalenz und Inzidenz der IPF aus anderen Ländern. Ein Einschlusskriterium war dabei, dass die Daten gemäß der ATS/ERS-Klassifikationskriterien, erstmalig im Jahr 2000 veröffentlicht [4], oder der ATS/ERS/JRS/ALAT-Klassifikationskriterien [3,41] erhoben wurden.

Aus den so identifizierten und eingeschlossenen 14 Publikationen (8 mit Bezug auf europäische und 6 mit Bezug auf nicht europäische Regionen) entnimmt der pU die niedrigste bzw. höchste

berichtete Prävalenzrate der IPF für die untere bzw. obere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Untere Grenze

Die niedrigste Prävalenzrate der IPF von 2,95 pro 100 000 Personen berechnet der pU – wie bereits im Modul 3 A zur Nutzenbewertung zu Nintedanib vom 12.03.2015 [40] – auf Basis einer Publikation von Ohno et al. aus dem Jahr 2008 [42]. Die angegebene Prävalenzrate basiert auf der Abfrage einer Datenbank, die klinische persönliche Einträge zu japanischen Patientinnen und Patienten mit idiopathischer interstitieller Pneumonie (IIP) enthält, die ein Zertifikat über „medical benefits“ im Jahr 2005 erhalten haben.

Der pU multipliziert die angegebene Prävalenzrate mit dem Ergebnis aus Schritt 1 und ermittelt dadurch als untere Grenze eine Anzahl von 2037 Erwachsenen mit IPF in Deutschland.

Obere Grenze

Die höchste Prävalenzrate der IPF von 31,6 pro 100 000 Personen entnimmt der pU einer Publikation von Agabiti et al. aus dem Jahr 2014 [43]. Es handelt sich dabei um eine Publikation, die auf Basis der Recherche des pU zum aktuellen Dossier neu eingeschlossen wurde. Die angegebene Prävalenzrate basiert auf einer retrospektiven Untersuchung von Krankenhausdaten aus der Region Latium (Italien) im Zeitraum der Jahre 2005 bis 2009 und bezieht sich auf die erwachsene Bevölkerung Latiums am 31.12.2009.

Der pU multipliziert die angegebene Prävalenzrate mit dem Ergebnis aus Schritt 1 und ermittelt dadurch als obere Grenze eine Anzahl von 21 820 Erwachsenen mit IPF in Deutschland.

Schritt 3) Erwachsene mit IPF in der GKV

Der pU multipliziert die untere und obere Grenze aus Schritt 2 jeweils mit dem GKV-Anteil von 86,5 %, den der pU als Quotient aus der durchschnittlichen Anzahl von 71 404 631 GKV-Versicherten im Jahr 2016 [44] und der geschätzten Anzahl von 82 521 653 am 31.12.2016 in Deutschland lebenden Personen [39] bildet.

Für die GKV-Zielpopulation ermittelt der pU somit eine Anzahl von 1763 bis 18 881 Erwachsenen mit IPF.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Es ist zu beachten, dass sich die vom pU im Schritt 2 herangezogenen Prävalenzraten auf Regionen außerhalb Deutschlands beziehen. Die untere Grenze bezieht sich zudem auf eine Region außerhalb Europas (Japan im Jahr 2006 [42]), wobei die untere Grenze für europäische Regionen auf Basis der vom pU vorgelegten Quellen mit 3,38 pro 100 000 Personen (Griechenland im Jahr 2004 [45]) nur wenig höher liegt. Der pU gibt korrekt an, dass hinsichtlich der Übertragbarkeit der berichteten internationalen Daten auf Deutschland insgesamt von einer Unsicherheit auszugehen ist. Es wird jedoch in der vorliegenden

Bewertung angenommen, dass aufgrund der breiten Spanne, die sich aus beiden vom pU herangezogenen Prävalenzraten ergibt, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation innerhalb der vom pU angegebenen Spanne oder zumindest nicht bedeutsam außerhalb dieser Spanne liegt. Somit ist die vom pU angegebene Spanne in der Größenordnung plausibel.

Laut der aktuellen Leitlinie [41] haben sich die diagnostischen Kriterien für die IPF gegenüber den Kriterien aus der vorigen Version der Leitlinie [3] verändert. Dies kann Einfluss auf die Häufigkeit der IPF-Diagnose haben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der IPF in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre keine Daten vorliegen. Aufgrund des demografischen Wandels einhergehend mit einer Verbesserung der Diagnose- und Therapiemöglichkeiten sieht der pU allerdings einen Anstieg der Patientenzahlen als plausibel an.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden keine Subgruppen betrachtet und keine Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.4.4). Der pU beansprucht für die gesamte Zielpopulation einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

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

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

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt benannt:

- Pirfenidon (nur für Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF entsprechend der Zulassung) oder
- BSC

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Für BSC entfällt die Kommentierung in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

Für Pirfenidon liefert der pU Angaben sowohl zu Filmtabletten als auch zu Hartkapseln. Da die Hartkapseln zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2019 außer Vertriebs sind, werden die zugehörigen Angaben des pU im Folgenden nicht dargestellt und nicht kommentiert.

Der G-BA weist darauf hin, dass eine Lungentransplantation für Patientinnen und Patienten mit IPF grundsätzlich als Therapieoption in Betracht kommt, jedoch u. a. vor dem Hintergrund der

limitierten Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen nicht von einer regelhaften Therapieoption ausgegangen werden kann.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen von Nintedanib [5] und Pirfenidon [46] unter Berücksichtigung, dass aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht und somit gemäß Dossievorlage vom pU eine Behandlungsdauer von 1 Jahr veranschlagt wird.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen von Nintedanib [5] und Pirfenidon [46].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Kosten geben für Nintedanib und Pirfenidon korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt die gemäß den Fachinformationen von Nintedanib [5] und Pirfenidon [46] zusätzlich notwendigen Untersuchungen der Leberfunktion korrekt auf. Die Häufigkeit dieser Untersuchungen ist in der Fachinformation von Nintedanib ab dem 4. Behandlungsmonat nicht quantifiziert, sondern mit „periodisch“ angegeben. Dies definiert der pU als quartalsweise stattfindende Untersuchung. Bei dieser Definition sind die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige Untersuchungen der Leberfunktion nachvollziehbar. Es ist zu beachten, dass bei einer Behandlung mit Nintedanib laut Fachinformation auch die Nierenfunktion überwacht werden sollte.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für Nintedanib in Höhe von 36 326,25 € (29 523,60 € bei reduzierter Dosis für Patientinnen und Patienten, die die empfohlene Dosis nicht tolerieren) und für Pirfenidon in Höhe von 37 390,45 €. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind in der Größenordnung plausibel.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU trifft aufgrund mangelnder Informationen keine quantitativen Aussagen über die Versorgungsanteile von Nintedanib.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Es wird in der vorliegenden Bewertung angenommen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation innerhalb der vom pU angegebenen Spanne oder zumindest nicht bedeutsam außerhalb dieser Spanne liegt. Somit ist die vom pU angegebene Spanne in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nintedanib wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)	Pirfenidon (nur für Patientinnen oder Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung) oder Best supportive Care ^{b, c}	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c: Der G-BA weist darauf hin, dass eine Lungentransplantation für Patientinnen und Patienten mit IPF grundsätzlich als Therapieoption in Betracht kommt, jedoch u. a. vor dem Hintergrund der limitierten Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen nicht von einer regelhaften Therapieoption ausgegangen werden kann. Dennoch könnten Patientinnen und Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patientinnen und Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPF: idiopathische Lungenfibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nintedanib	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	1763–18 881	Es wird in der vorliegenden Bewertung angenommen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation innerhalb der vom pU angegebenen Spanne oder zumindest nicht bedeutsam außerhalb dieser Spanne liegt. Somit ist die vom pU angegebene Spanne in der Größenordnung plausibel.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € ^b	Kommentar
Nintedanib	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	36 326,25 ^c	Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
Pirfenidon ^d		37 390,45	
Best supportive Care		keine Angaben	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a: Der G-BA weist darauf hin, dass eine Lungentransplantation für Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose grundsätzlich als Therapieoption in Betracht kommt, jedoch u. a. vor dem Hintergrund der limitierten Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen nicht von einer regelhaften Therapieoption ausgegangen werden kann.</p> <p>b: Angaben des pU. Die berechneten Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>c: 29 523,60 € bei reduzierter Dosis für Patientinnen und Patienten, die die empfohlene Dosis nicht tolerieren</p> <p>d: nur für Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Behandlung mit Nintedanib sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben.

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden eingenommen wird.

Nintedanib Kapseln sind oral anzuwenden, vorzugsweise zu einer Mahlzeit, und sollten unzerkaut im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Bei versäumter Einnahme sollte die Einnahme zum nächsten geplanten Zeitpunkt mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden. Die empfohlene maximale Tagesdosis von 300 mg sollte nicht überschritten werden.

Neben einer gegebenenfalls indizierten symptomatischen Therapie können Nebenwirkungen von Nintedanib durch Dosisreduktion oder vorübergehende Therapieunterbrechung behandelt werden, bis die spezifische Nebenwirkung so weit abgeklungen ist, dass eine Fortsetzung der Therapie möglich ist. Die Behandlung kann mit der vollen Dosis oder einer reduzierten Dosis wiederaufgenommen werden. Falls ein Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Nintedanib abgebrochen werden.

Bei Unterbrechungen der Behandlung aufgrund von Erhöhungen der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf $>3\times$ oberer Normgrenzwert (ULN) kann die Behandlung nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau mit einer reduzierten Dosis von Nintedanib (100 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen und die Dosis anschließend auf die volle Dosis (150 mg zweimal täglich) erhöht werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschließlich bekannter koronarer Herzkrankheit, bei Patienten, bei denen eine frequenzkorrigierte QT-Zeit-Verlängerung auftreten könnte, bei Patienten mit vorangegangenen abdominalchirurgischen Eingriffen, früheren Magengeschwüren, Divertikulose oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden oder nichtsteroidalen Antirheumatika, bei Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit erblich bedingter Blutungsneigung oder Patienten, die eine Vollantikoagulation erhalten, bei Wundheilungsprozessen sowie bei der gleichzeitigen Gabe von starken P-Glykoprotein-Induktoren.

Vor Beginn und im ersten Monat einer Behandlung mit Nintedanib sollten die Lebertransaminasen- und Bilirubinspiegel überprüft werden. Patienten sollten in den darauffolgenden zwei Behandlungsmonaten in regelmäßigen Abständen und anschließend

periodisch (z. B. bei jedem Patientenbesuch) oder, wenn klinisch indiziert, überprüft werden.

Nicht empfohlen wird die Therapie bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung.

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

Während einer Schwangerschaft darf Nintedanib nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Nintedanib eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sie sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und bis mindestens drei Monate nach der letzten Dosis von Nintedanib eine angemessene Empfängnisverhütung anzuwenden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Nintedanib abgebrochen werden.

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 788-824.
4. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1): 646-664.
5. Boehringer Ingelheim. Ofev Weichkapseln: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 15.04.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Behr J, Günther A, Bonella F, Geißler K, Koschel D, Kreuter M et al. S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose: Update zur medikamentösen Therapie 2017. *Pneumologie* 2017; 71: 460-474.
7. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis; an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(2): e3-e19.
8. Behr J, Günther A, Ammenwerth W, Bittmann L, Bonnet R, Buhl R et al. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 2013; 67: 81-111.
9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
11. European Medicines Agency. Ofev: European public assessment report [online]. 20.11.2014 [Zugriff: 07.06.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ofev-epar-public-assessment-report_en.pdf.

12. Boehringer Ingelheim Pharma. Prozess-Guideline zum Adjudizierungsprozess der Studie 1199.187. 2016.
13. Veroniki AA, Jackson D, Bender R, Kuss O, Langan D, Higgins JPT et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10(1): 23-43.
14. Matthys H, Seeger W (Ed). *Klinische Pneumologie*. Heidelberg: Springer; 2008.
15. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006; 100(10): 1734-1741.
16. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirenda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103(1): 117-123.
17. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(9): 1231-1237.
18. Kim HG, Tashkin DP, Clements PJ, Li G, Brown MS, Elashoff R et al. A computer-aided diagnosis system for quantitative scoring of extent of lung fibrosis in scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(5 Suppl 62): S26-S35.
19. Kim HJ, Brown MS, Elashoff R, Li G, Gjertson DW, Lynch DA et al. Quantitative texture-based assessment of one-year changes in fibrotic reticular patterns on HRCT in scleroderma lung disease treated with oral cyclophosphamide. *Eur Radiol* 2011; 21(12): 2455-2465.
20. Goldin J, Kim G, Lu P, Porter S, Gorina E, Brown M. Short term quantitative lung fibrosis (QLF) change predicts rapid rate of FVC decline in patients with IPF. *Eur Respir J* 2017; 50(Suppl 61): PA853.
21. Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. *Chest* 1998; 113(3): 619-624.
22. Swigris JJ, Han M, Vij R, Noth I, Eisenstein EL, Anstrom KJ et al. The UCSD Shortness of Breath Questionnaire has longitudinal construct validity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2012; 106(10): 1447-1455.
23. Gries KS, Esser D, Wiklund I. Content validity of CASA-Q cough domains and UCSD-SOBQ for use in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Glob J Health Sci* 2013; 5(6): 131-141.
24. Crawford B, Monz B, Hohlfeld J, Roche N, Rubin B, Magnussen H et al. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire. *Respir Med* 2008; 102(11): 1545-1555.

25. Swigris JJ, Wilson H, Esser D, Conoscenti CS, Stansen W, Kline Leidy N et al. Psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS trials. *BMJ Open Respir Res* 2018; 5(1): e000278.
26. Yorke J, Jones PW, Swigris JJ. Development and validity testing of an IPF-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire. *Thorax* 2010; 65(10): 921-926.
27. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med* 2015; 372(13): 1189-1191.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
29. Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
30. Reichmann WM, Yu YF, Macaulay D, Wu EQ, Nathan SD. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 167.
31. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(9): 1395-1402.
32. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(5): 543-548.
33. Latsi PI, Du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(5): 531-537.
34. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(6): 639-644.
35. Collard HR, Loyd JE, King TE Jr, Lancaster LH. Current diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: a survey of academic physicians. *Respir Med* 2007; 101(9): 2011-2016.
36. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35(4): 830-835.

37. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(12): 1382-1389.
38. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2012; 67(5): 407-411.
39. Statistisches Bundesamt. Population: Germany, reference date, age [online]. In: GENESIS-Online. 2018. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data>.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nintedanib (Ofev): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A [online]. 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-808/2014-03_12_Modul3A_Nintedanib.pdf.
41. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(5): e44-e68.
42. Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. Idiopathic pulmonary fibrosis: results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology* 2008; 13(6): 926-928.
43. Agabiti N, Porretta MA, Bauleo L, Coppola A, Sergiacomi G, Fusco A et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31(3): 191-197.
44. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2016 [online]. 2017. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf.
45. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009; 103(8): 1122-1129.
46. Roche. Esbriet Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 06.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Metaanalysen

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
Gesamtüberleben
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

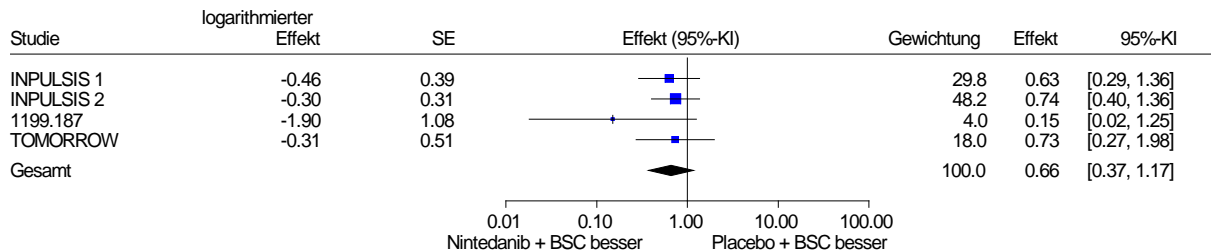


Abbildung 2: Metaanalyse, Gesamtüberleben, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Hazard Ratio

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
Adjuzierte akute Exazerbationen
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

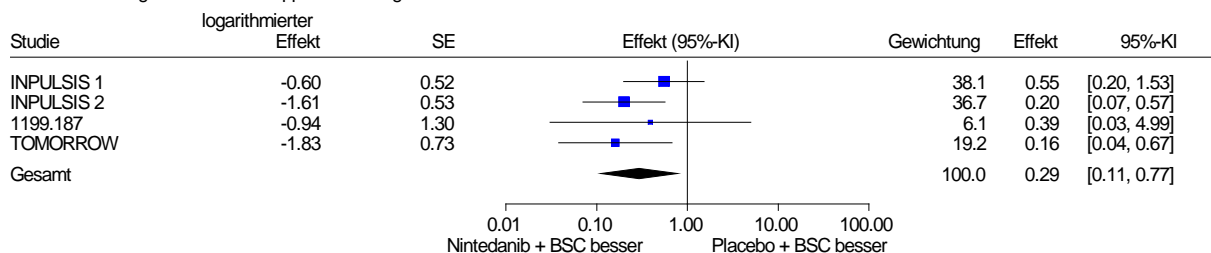


Abbildung 3: Metaanalyse, adjuzierte akute Exazerbationen, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Hazard Ratio

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
SUE
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

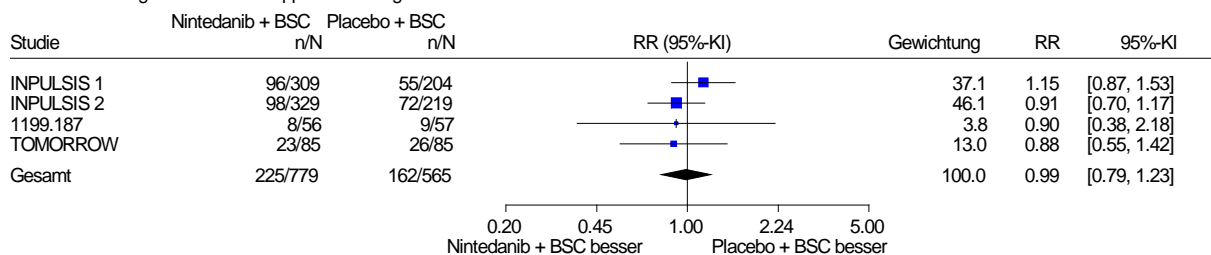


Abbildung 4: Metaanalyse, Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
Belastbarkeit
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

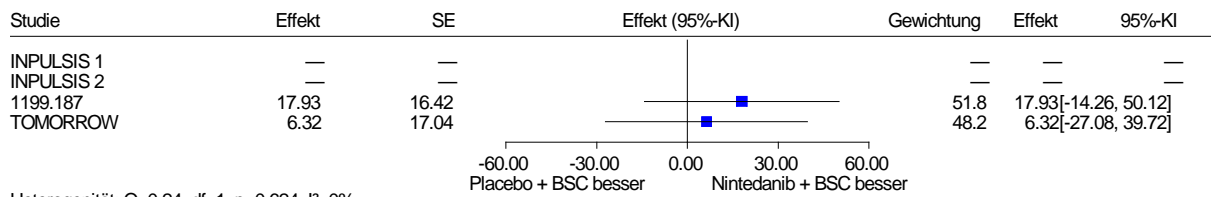


Abbildung 5: Metaanalyse, Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
Dyspnoe (SOBQ)
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

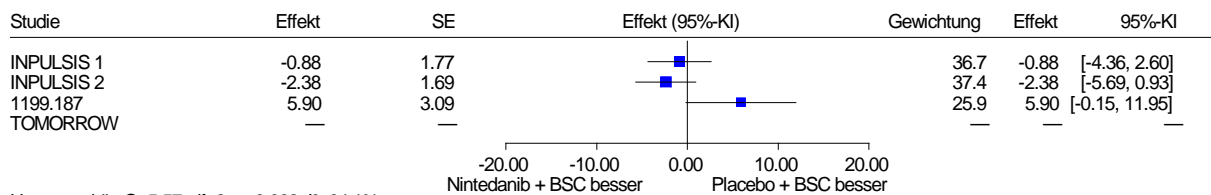


Abbildung 6: Metaanalyse, Dyspnoe (SOBQ), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
SGRQ Gesamtscore
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

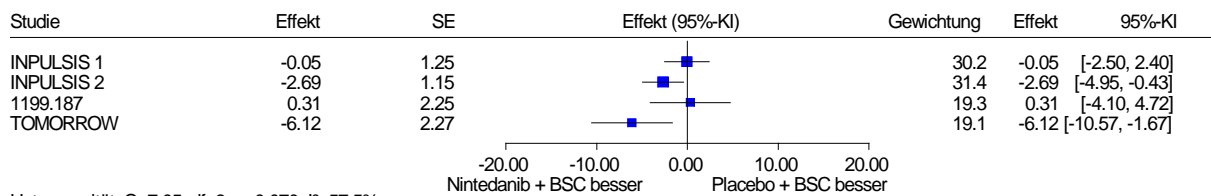


Abbildung 7: Metaanalyse, SGRQ, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
SGRQ Gesamtscore_hedgesg
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

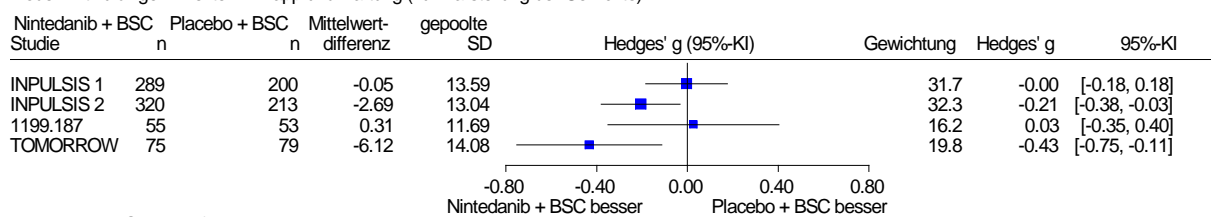


Abbildung 8: Metaanalyse, SGRQ, Hedges' g, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

SUE

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

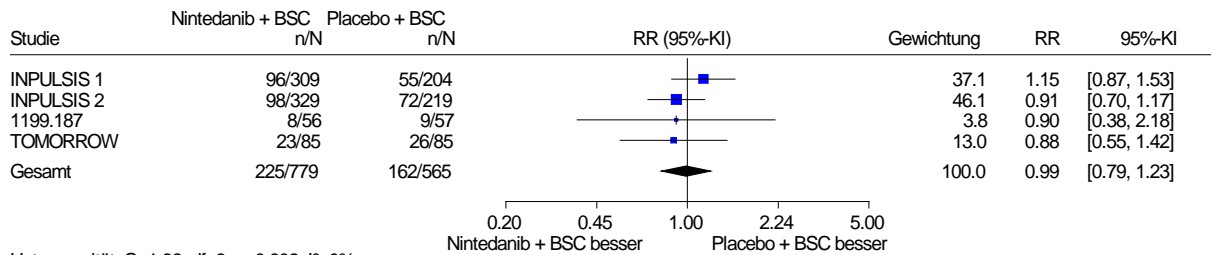


Abbildung 9: Metaanalyse, SUEs, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Abbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

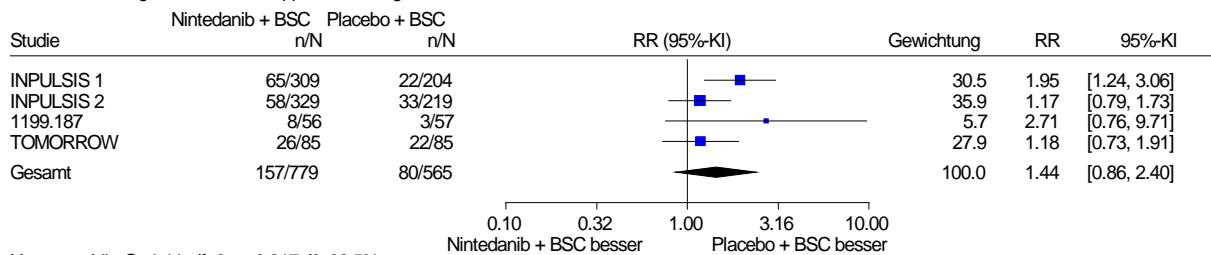


Abbildung 10: Metaanalyse, Abbruch wegen UEs, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

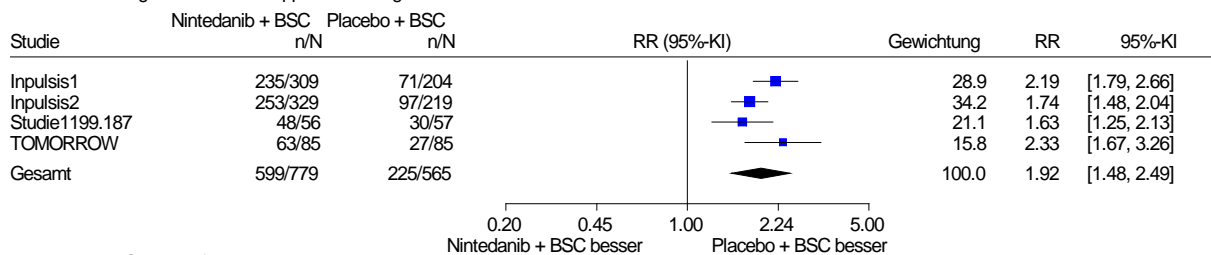
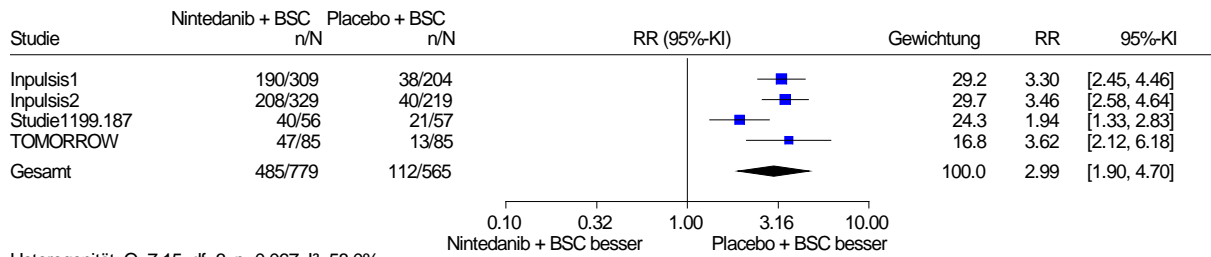


Abbildung 11: Metaanalyse, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko

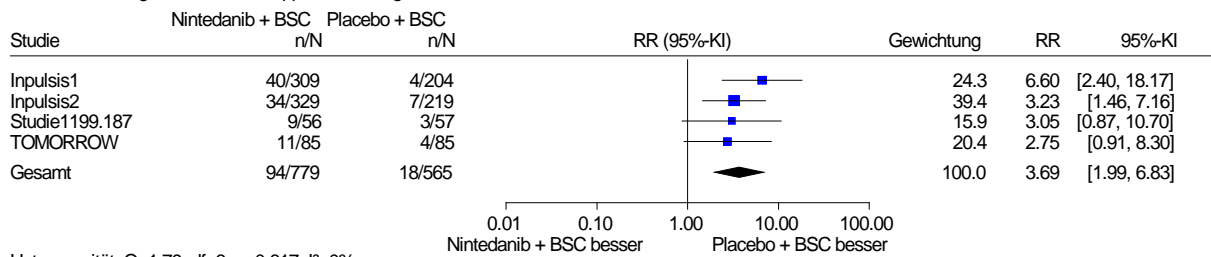
Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
Diarrhoea (PT)
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=7.15$, $df=3$, $p=0.067$, $I^2=58.0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=7.67$, $p=0.005$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.215$

Abbildung 12: Metaanalyse, Diarrhö (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC;
Effektschätzer: relatives Risiko

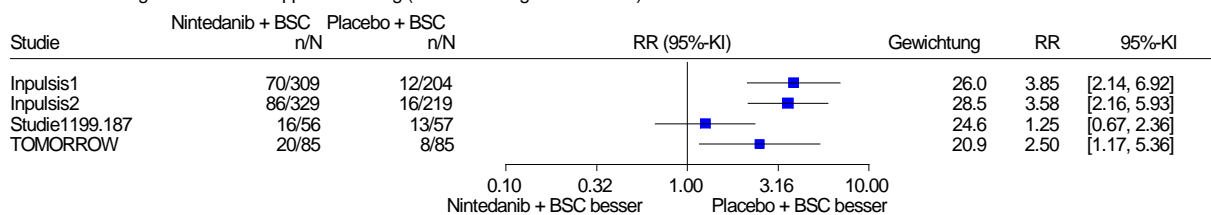
Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
Erbrechen (PT)
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=1.79$, $df=3$, $p=0.617$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=6.74$, $p=0.007$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 13: Metaanalyse, Erbrechen (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC;
Effektschätzer: relatives Risiko

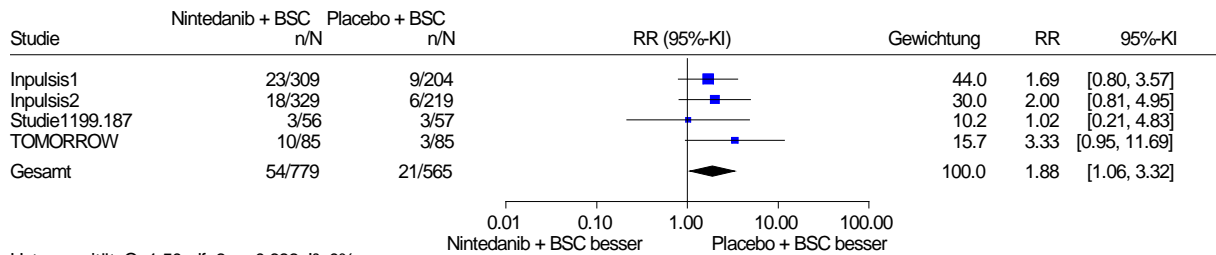
Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
Übelkeit (PT)
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=8.57$, $df=3$, $p=0.036$, $I^2=65.0\%$

Abbildung 14: Metaanalyse, Übelkeit (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC;
Effektschätzer: relatives Risiko

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
 Schmerzen Oberbauch (PT)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=1.50$, $df=3$, $p=0.683$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=3.51$, $p=0.039$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 15: Metaanalyse, Schmerzen Oberbauch (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: relatives Risiko

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven

B.1 – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie INPULSIS 1

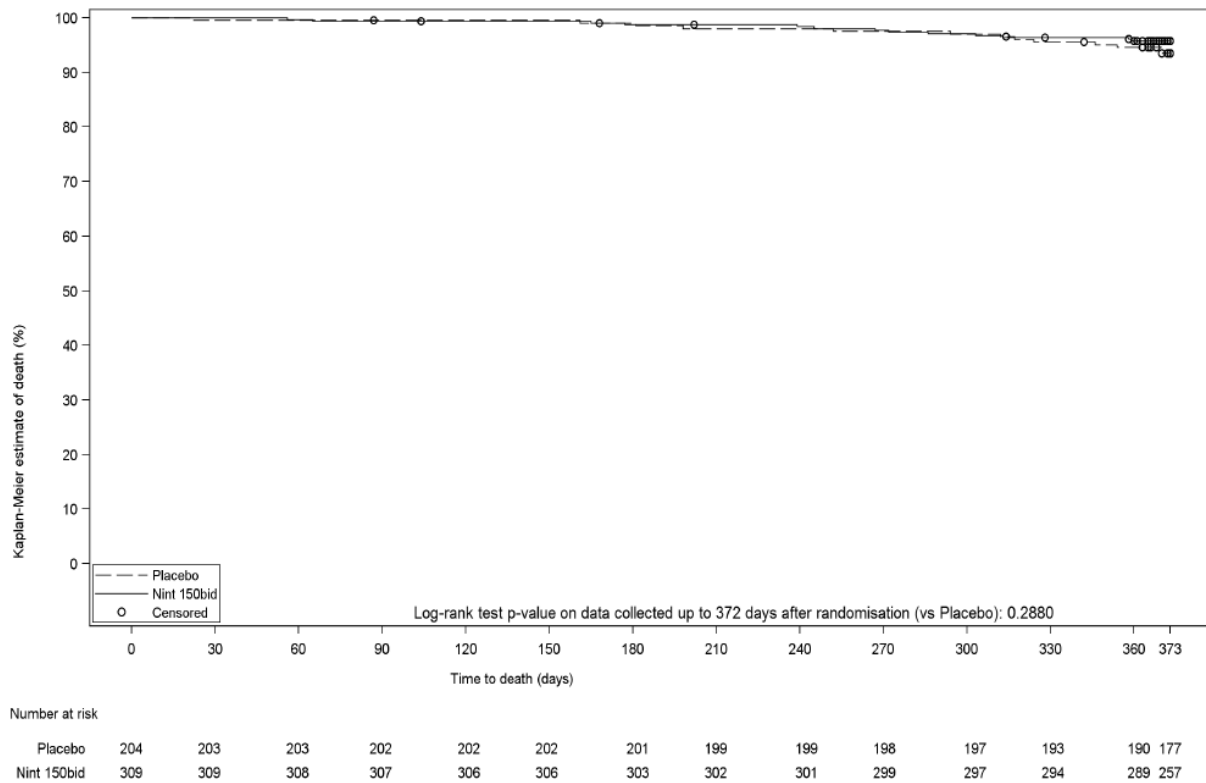


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

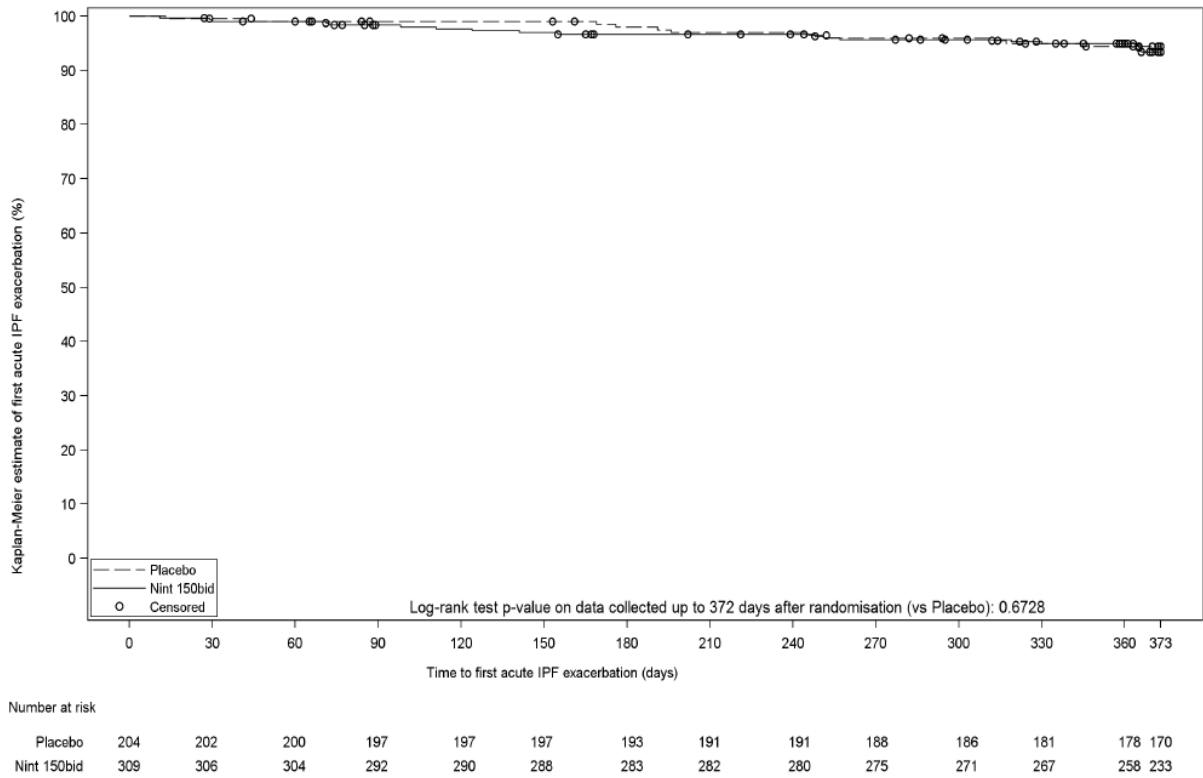


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für akute Exazerbationen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

B.2 – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie INPULSIS 2

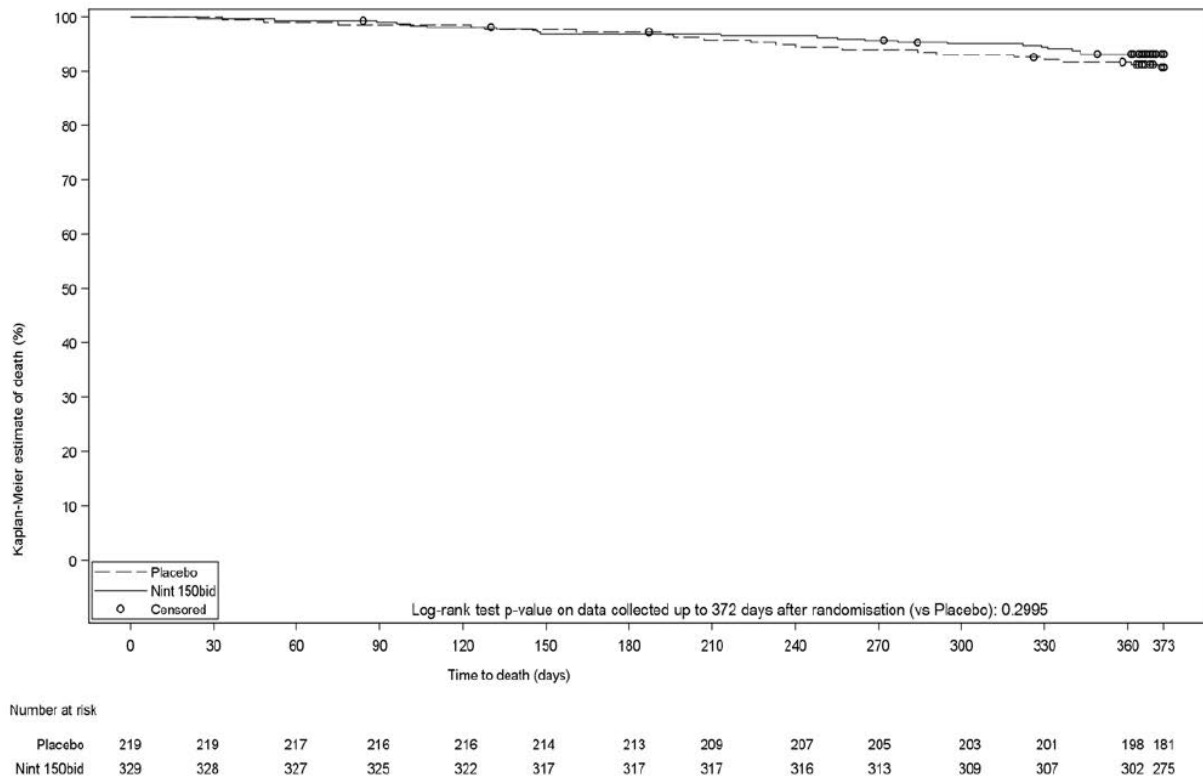


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

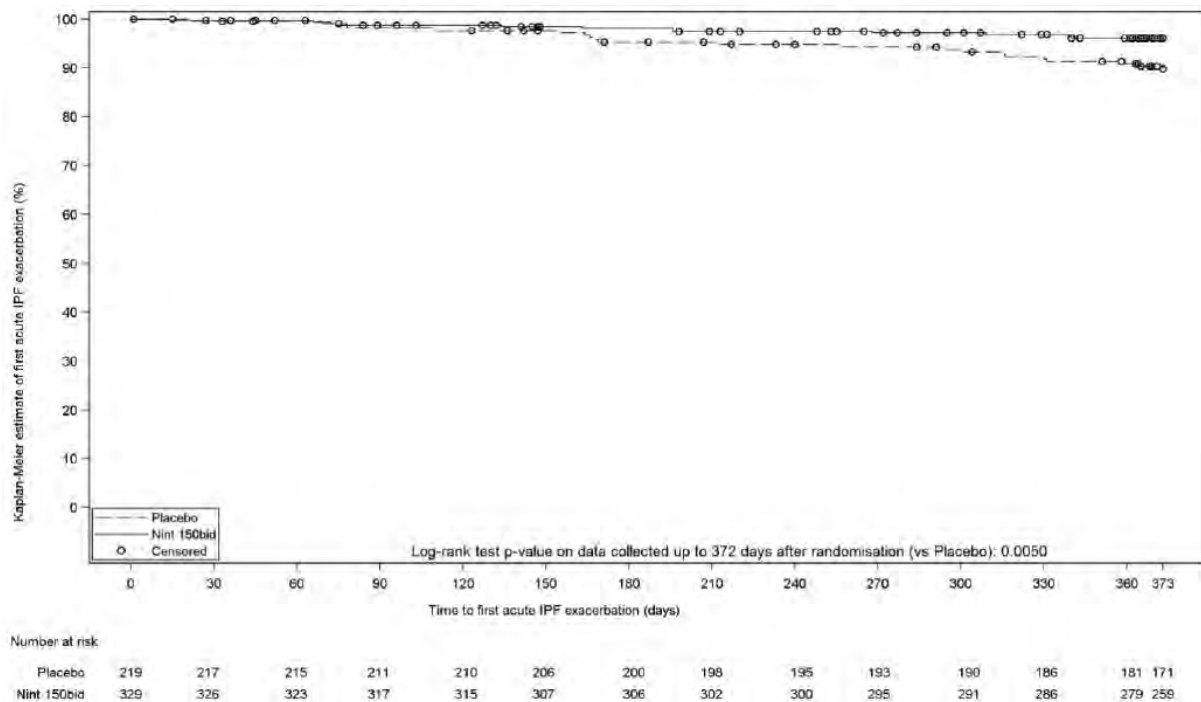


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für akute Exazerbationen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

B.3 – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie 1199.187

Für Studie 1199.187 sind für keine der eingeschlossenen Endpunkte Kaplan-Meier-Kurven vorhanden.

B.4 – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie TOMORROW

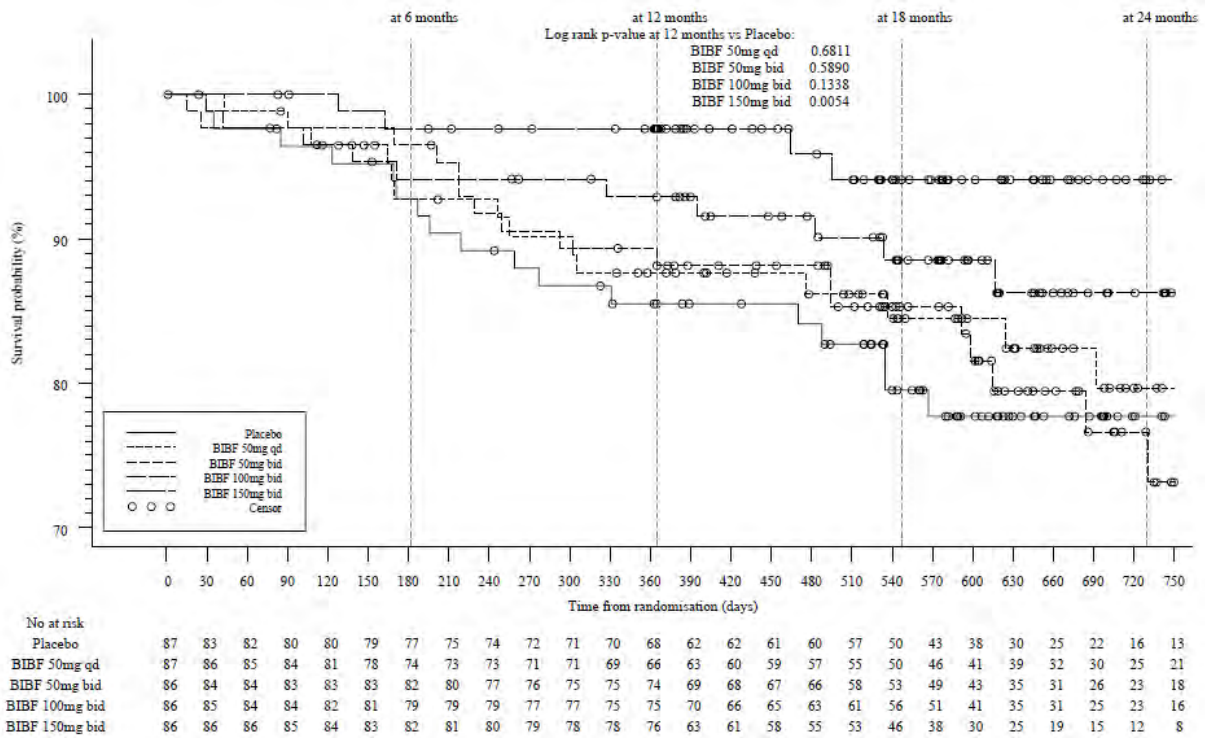


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Exazerbationen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

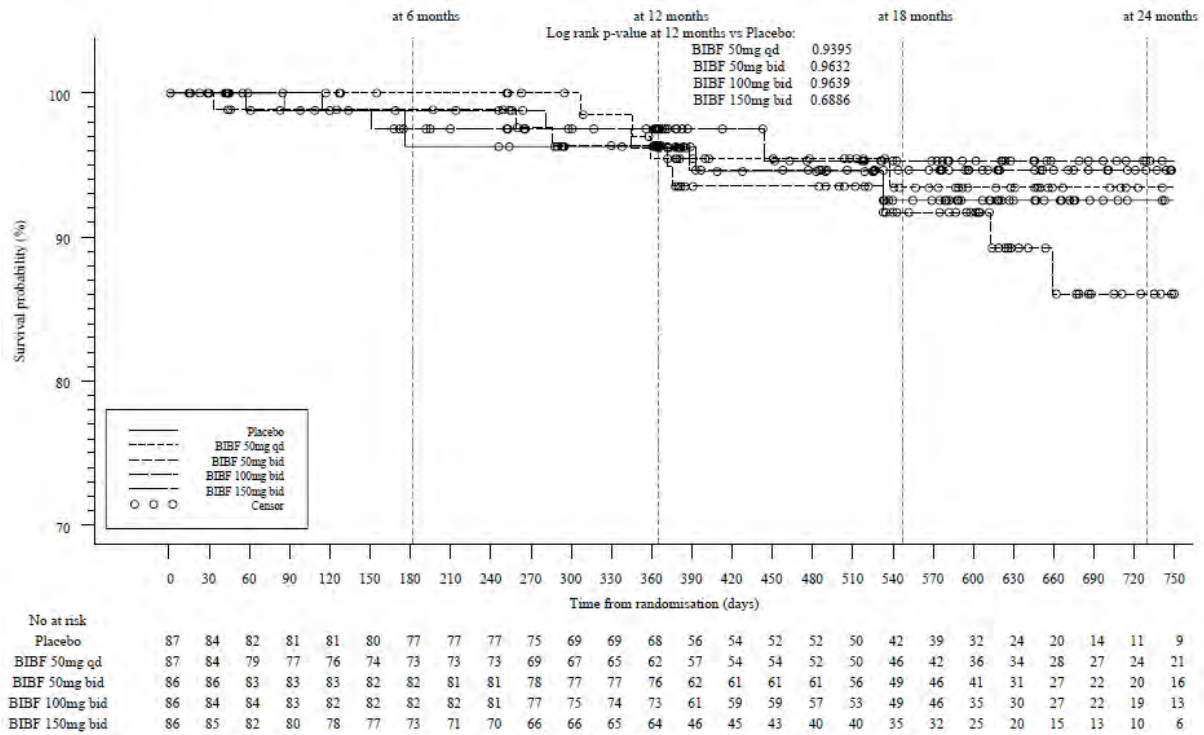


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Versorgung mit Sauerstoff – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 1)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 309	Placebo + BSC N = 204
Gesamtrate UEs	298 (96,4)	181 (88,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	161 (52,1)	110 (53,9)
Nasopharyngitis	39 (12,6)	34 (16,7)
Bronchitis	36 (11,7)	28 (13,7)
Infektion der oberen Atemwege	28 (9,1)	18 (8,8)
Infektion der unteren Atemwege	16 (5,2)	14 (6,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (14,2)	23 (11,3)
Appetit vermindert	26 (8,4)	14 (6,9)
Erkrankungen des Nervensystems	54 (17,5)	36 (17,6)
Kopfschmerz	21 (6,8)	12 (5,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	117 (37,9)	86 (42,2)
Husten	47 (15,2)	26 (12,7)
idiopathische Lungenfibrose	31 (10,0)	21 (10,3)
Dyspnoe	22 (7,1)	23 (11,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	235 (76,1)	71 (34,8)
Diarrhoe	190 (61,5)	38 (18,6)
Uebelkeit	70 (22,7)	12 (5,9)
Erbrechen	40 (12,9)	4 (2,0)
Abdominalschmerz	26 (8,4)	3 (1,5)
Schmerzen Oberbauch	23 (7,4)	9 (4,4)
Obstipation	18 (5,8)	7 (3,4)
Flatulenz	18 (5,8)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	50 (16,2)	29 (14,2)
Ausschlag	16 (5,2)	6 (2,9)
Skellettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	60 (19,4)	46 (22,5)
Rueckenschmerzen	17 (5,5)	16 (7,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	72 (23,3)	51 (25,0)
Brustkorbschmerz	18 (5,8)	10 (4,9)
Ermuedung	14 (4,5)	13 (6,4)
Untersuchungen	88 (28,5)	44 (21,6)
Gewicht erniedrigt	25 (8,1)	13 (6,4)

a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 23: Häufige SUEs –RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 1)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 309	Placebo + BSC N = 204
Gesamtrate SUEs	96 (31,1)	55 (27,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (6,8)	11 (5,4)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (3,6)	8 (3,9)
Herzerkrankungen	14 (4,5)	11 (5,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	38 (12,3)	26 (12,7)
idiopathische Lungenfibrose	20 (6,5)	11 (5,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (3,2)	5 (2,5)
<p>a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 1)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 309	Placebo + BSC N = 204
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	65 (21,0)	22 (10,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,0)	0 (0)
Appendizitis	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,3)	0 (0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,6)	0 (0)
B-Zell-Lymphom	1 (0,3)	0 (0)
Magenkarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (1,6)	1 (0,5)
Appetit vermindert	5 (1,6)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Angst	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,6)	2 (1,0)
Kopfschmerz	1 (0,3)	0 (0)
Synkope	1 (0,3)	0 (0)
Gleichgewichtsstörung	0 (0)	1 (0,5)
apoplektischer Insult	0 (0)	1 (0,5)
Augenerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Sehverschlechterung	1 (0,3)	0 (0)
Herzerkrankungen	5 (1,6)	4 (2,0)
Myokardinfarkt	3 (1,0)	0 (0)
akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0)
Herzinsuffizienz	1 (0,3)	0 (0)
Angina pectoris	0 (0)	1 (0,5)
Vorhofflimmern	0 (0)	1 (0,5)
Cor pulmonale	0 (0)	1 (0,5)
myokardiale Ischaemie	0 (0)	1 (0,5)
Gefaesserkrankungen	1 (0,3)	1 (0,5)
Orthostasesyndrom	1 (0,3)	0 (0)
periphere Ischaemie	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (3,9)	10 (4,9)
idiopathische Lungenfibrose	7 (2,3)	7 (3,4)
Epistaxis	1 (0,3)	0 (0)
Pneumothorax	1 (0,3)	1 (0,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 1) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 309	Placebo + BSC N = 204
Lungenembolie	1 (0,3)	2 (1,0)
Lungenfibrose	1 (0,3)	0 (0)
Lungenoedem	1 (0,3)	0 (0)
pulmonale Hypertonie	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26 (8,4)	3 (1,5)
Diarrhoe	14 (4,5)	0 (0)
Uebelkeit	7 (2,3)	0 (0)
Schmerzen Oberbauch	3 (1,0)	2 (1,0)
Abdominalschmerz	2 (0,6)	1 (0,5)
Erbrechen	2 (0,6)	0 (0)
Kolitis	1 (0,3)	0 (0)
Flatulenz	1 (0,3)	0 (0)
Reizkolon-Syndrom	1 (0,3)	0 (0)
Pankreatitis akut	1 (0,3)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,3)	0 (0)
Cholezystitis	1 (0,3)	0 (0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,3)	0 (0)
Leberfunktion anomal	1 (0,3)	0 (0)
akute Hepatitis	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,3)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,3)	0 (0)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,3)	1 (0,5)
Rueckenschmerzen	1 (0,3)	0 (0)
Synovitis	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,6)	3 (1,5)
Zystitis haemorrhagisch	1 (0,3)	0 (0)
Nephrolithiasis	1 (0,3)	0 (0)
Dysurie	0 (0)	1 (0,5)
Glomerulonephritis	0 (0)	1 (0,5)
Nierenversagen	0 (0)	1 (0,5)
Vaskulitis Niere	0 (0)	1 (0,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 1) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 309	Placebo + BSC N = 204
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (2,6)	3 (1,5)
Asthenie	3 (1,0)	0 (0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (0,6)	0 (0)
Brustkorbschmerz	1 (0,3)	0 (0)
Unwohlsein	1 (0,3)	0 (0)
Oedem peripher	1 (0,3)	0 (0)
Ermuedung	0 (0)	1 (0,5)
Hyperthermie	0 (0)	1 (0,5)
Oedem	0 (0)	1 (0,5)
Untersuchungen	10 (3,2)	1 (0,5)
Gewicht erniedrigt	4 (1,3)	1 (0,5)
Alaninaminotransferase erhoehrt	3 (1,0)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhoehrt	2 (0,6)	0 (0)
Leberenzym erhoehrt	2 (0,6)	0 (0)
alkalische Phosphatase im Blut erhoehrt	1 (0,3)	0 (0)
Bilirubin im Blut erhoehrt	1 (0,3)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhoehrt	1 (0,3)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	0 (0)
Kompressionsfraktur	1 (0,3)	0 (0)

a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der
Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl
ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 2)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 329	Placebo + BSC N = 219
Gesamtrate UEs	311 (94,5)	198 (90,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	198 (60,2)	118 (53,9)
Nasopharyngitis	48 (14,6)	34 (15,5)
Bronchitis	31 (9,4)	17 (7,8)
Infektion der oberen Atemwege	30 (9,1)	24 (11,0)
Pneumonie	21 (6,4)	18 (8,2)
Atemwegsinfektion	19 (5,8)	15 (6,8)
Grippe	17 (5,2)	8 (3,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	71 (21,6)	37 (16,9)
Appetit vermindert	42 (12,8)	10 (4,6)
Erkrankungen des Nervensystems	51 (15,5)	29 (13,2)
Kopfschmerz	22 (6,7)	7 (3,2)
Gefäßerkrankungen	25 (7,6)	23 (10,5)
Hypertonie	13 (4,0)	11 (5,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	137 (41,6)	91 (41,6)
Husten	38 (11,6)	31 (14,2)
idiopathische Lungenfibrose	33 (10,0)	40 (18,3)
Dyspnoe	27 (8,2)	25 (11,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	253 (76,9)	97 (44,3)
Diarrhoe	208 (63,2)	40 (18,3)
Uebelkeit	86 (26,1)	16 (7,3)
Erbrechen	34 (10,3)	7 (3,2)
Abdominalschmerz	30 (9,1)	7 (3,2)
Obstipation	20 (6,1)	10 (4,6)
Schmerzen Oberbauch	18 (5,5)	6 (2,7)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	58 (17,6)	49 (22,4)
Rueckenschmerzen	20 (6,1)	13 (5,9)
Arthralgie	8 (2,4)	12 (5,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	80 (24,3)	55 (25,1)
Ermuedung	26 (7,9)	20 (9,1)
Brustkorbschmerz	16 (4,9)	12 (5,5)
Untersuchungen	97 (29,5)	25 (11,4)
Gewicht erniedrigt	37 (11,2)	2 (0,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 2) (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 2)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 329	Placebo + BSC N = 219
Gesamtrate SUEs	98 (29,8)	72 (32,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (10,0)	25 (11,4)
Pneumonie	18 (5,5)	11 (5,0)
Herzerkrankungen	18 (5,5)	12 (5,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	39 (11,9)	35 (16,0)
idiopathische Lungenfibrose	22 (6,7)	28 (12,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (3,3)	3 (1,4)

a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 2)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 329	Placebo + BSC N = 219
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	58 (17,6)	33 (15,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (1,8)	3 (1,4)
Pneumonie	5 (1,5)	1 (0,5)
Urosepsis	1 (0,3)	0 (0)
Infektion der unteren Atemwege	0 (0)	1 (0,5)
Atemwegsinfektion	0 (0)	1 (0,5)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (0,9)	3 (1,4)
Blasenkrebs	1 (0,3)	0 (0)
Chlorom	1 (0,3)	0 (0)
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom des Larynx	0 (0)	1 (0,5)
Neubildung der Lunge boesartig	0 (0)	2 (0,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (0,5)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (0,5)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Karzinoid-Syndrom	1 (0,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,2)	1 (0,5)
Appetit vermindert	4 (1,2)	0 (0)
metabolische Azidose	0 (0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Halluzination	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,6)	1 (0,5)
Hirnfarkt	2 (0,6)	0 (0)
Aphasie	1 (0,3)	0 (0)
Hypoaesthesie	1 (0,3)	0 (0)
einseitige Lähmung	1 (0,3)	0 (0)
transitorische ischaemische Attacke	1 (0,3)	0 (0)
zerebrovaskuläre Erkrankung	0 (0)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	2 (0,6)	3 (1,4)
akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0)
Perikarderguss	1 (0,3)	0 (0)
Bradykardie	0 (0)	1 (0,5)
Herzstillstand	0 (0)	1 (0,5)
Herzinsuffizienz akut	0 (0)	1 (0,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 2) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC
	N = 329	N = 219
Gefaesserkrankungen	2 (0,6)	1 (0,5)
Aortenaneurysma Ruptur	1 (0,3)	0 (0)
intramurales Aortenhaematom	1 (0,3)	0 (0)
tiefe Beinvenenthrombose	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (2,4)	18 (8,2)
idiopathische Lungenfibrose	6 (1,8)	14 (6,4)
Pneumothorax	1 (0,3)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,3)	0 (0)
Akutes respiratorisches Distress - Syndrom	0 (0)	1 (0,5)
Dyspnoe	0 (0)	1 (0,5)
Haemoptoe	0 (0)	1 (0,5)
Hypoxie	0 (0)	1 (0,5)
respiratorische Azidose	0 (0)	1 (0,5)
respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (6,4)	2 (0,9)
Diarrhoe	14 (4,3)	1 (0,5)
Uebelkeit	6 (1,8)	0 (0)
Abdominalschmerz	3 (0,9)	0 (0)
Erbrechen	3 (0,9)	0 (0)
Obstipation	1 (0,3)	0 (0)
Diarrhoe haemorrhagisch	1 (0,3)	0 (0)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	1 (0,3)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (0,9)	1 (0,5)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,3)	0 (0)
Lebererkrankung	1 (0,3)	1 (0,5)
Leberverletzung	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,3)	0 (0)
Pruritus	1 (0,3)	0 (0)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,6)	2 (0,9)
Polymyositis	1 (0,3)	0 (0)
rheumatoide Arthritis	1 (0,3)	2 (0,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (INPULSIS 2) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 329	Placebo + BSC N = 219
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,3)	0 (0)
Erektionsstörung	1 (0,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,6)	1 (0,5)
Asthenie	1 (0,3)	0 (0)
Ermüdung	1 (0,3)	0 (0)
Brustkorbschmerz	0 (0)	1 (0,5)
Untersuchungen	8 (2,4)	1 (0,5)
Bilirubin im Blut erhöht	2 (0,6)	1 (0,5)
Transaminasen erhöht	2 (0,6)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	2 (0,6)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Leberenzym erhöht	1 (0,3)	0 (0)

a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 28: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (1199.187)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 56	Placebo + BSC N = 57
Gesamtrate UEs	55 (98,2)	52 (91,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	48 (85,7)	30 (52,6)
Diarrhoe	40 (71,4)	21 (36,8)
Uebelkeit	16 (28,6)	13 (22,8)
Erbrechen	9 (16,1)	3 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (28,6)	12 (21,1)
Ermuedung	10 (17,9)	6 (10,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	26 (46,4)	27 (47,4)
Grippe	7 (12,5)	4 (7,0)
Untersuchungen	18 (32,1)	8 (14,0)
Gewicht erniedrigt	8 (14,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	14 (25,0)	4 (7,0)
Appetit vermindert	12 (21,4)	4 (7,0)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (10,7)	14 (24,6)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (26,8)	11 (19,3)
Kopfschmerz	7 (12,5)	7 (12,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (26,8)	25 (43,9)
Dyspnoe	8 (14,3)	6 (10,5)
Husten	5 (8,9)	9 (15,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (12,5)	7 (12,3)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (1199.187)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 56	Placebo + BSC N = 57
Gesamtrate SUEs	8 (14,3)	9 (15,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (5,4)	5 (8,8)
idiopathische Lungenfibrose	1 (1,8)	3 (5,3)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 30: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (1199.187)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 56	Placebo + BSC N = 57
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	8 (14,3)	3 (5,3)
Herzerkrankungen	1 (1,8)	0 (0)
Vorhofflimmern	1 (1,8)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (10,7)	0 (0)
Diarrhoe	4 (7,1)	0 (0)
Intestinalinfarkt	1 (1,8)	0 (0)
Uebelkeit	1 (1,8)	0 (0)
Erbrechen	1 (1,8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,8)	3 (5,3)
idiopathische Lungenfibrose	1 (1,8)	3 (5,3)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 31: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (TOMORROW)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 85	Placebo + BSC N = 85
Gesamtrate UEs	80 (94,1)	77 (90,6)
Herzerkrankungen	6 (7,1)	10 (11,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	63 (74,1)	27 (31,8)
Schmerzen Oberbauch	10 (11,8)	3 (3,5)
Diarrhoe	47 (55,3)	13 (15,3)
Uebelkeit	20 (23,5)	8 (9,4)
Erbrechen	11 (12,9)	4 (4,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (24,7)	17 (20,0)
Ermuedung	9 (10,6)	7 (8,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	44 (51,8)	53 (62,4)
Bronchitis	9 (10,6)	11 (12,9)
Nasopharyngitis	6 (7,1)	11 (12,9)
Infektion der oberen Atemwege	7 (8,2)	13 (15,3)
Untersuchungen	24 (28,2)	11 (12,9)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	17 (20,0)	2 (2,4)
Appetit vermindert	13 (15,3)	0 (0)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (22,4)	21 (24,7)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (28,2)	17 (20,0)
Kopfschmerz	11 (12,9)	5 (5,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (31,8)	42 (49,4)
Husten	8 (9,4)	17 (20,0)
Dyspnoe	6 (7,1)	11 (12,9)
idiopathische Lungenfibrose	4 (4,7)	11 (12,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (5,9)	15 (17,6)
<p>a: MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 32: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (TOMORROW)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 85	Placebo + BSC N = 85
Gesamtrate SUEs	23 (27,1)	26 (30,6)
Herzerkrankungen	1 (1,2)	7 (8,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (7,1)	11 (12,9)
Pneumonie	1 (1,2)	5 (5,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (8,2)	14 (16,5)
idiopathische Lungenfibrose	3 (3,5)	9 (10,6)
a: MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 33: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (TOMORROW)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 85	Placebo + BSC N = 85
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	26 (30,6)	22 (25,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,2)	1 (1,2)
Anaemie	0 (0)	1 (1,2)
Thrombozytopenie	1 (1,2)	0 (0)
Herzkrankungen	0 (0)	6 (7,1)
Angina pectoris instabil	0 (0)	1 (1,2)
Vorhofflimmern	0 (0)	1 (1,2)
Vorhofflattern	0 (0)	1 (1,2)
Herzstillstand	0 (0)	1 (1,2)
Herzinsuffizienz	0 (0)	1 (1,2)
Kardiopulmonales Versagen	0 (0)	1 (1,2)
Endokrine Erkrankungen	1 (1,2)	0 (0)
Hypothyreose	1 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (16,5)	2 (2,4)
abdominale Beschwerden	1 (1,2)	0 (0)
Abdominalschmerz	2 (2,4)	0 (0)
Schmerzen Oberbauch	1 (1,2)	1 (1,2)
Diarrhoe	10 (11,8)	0 (0)
Haemorrhoiden	0 (0)	1 (1,2)
Uebelkeit	4 (4,7)	0 (0)
Erbrechen	2 (2,4)	1 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,2)	1 (1,2)
Asthenie	1 (1,2)	0 (0)
Ermuedung	0 (0)	1 (1,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (1,2)
Leberverletzung	0 (0)	1 (1,2)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (1,2)
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis	0 (0)	1 (1,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	0 (0)	6 (7,1)
Pneumonie	0 (0)	4 (4,7)
Atemwegsinfektion	0 (0)	2 (2,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (TOMORROW) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC
	N = 85	N = 85
Untersuchungen	5 (5,9)	1 (1,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhoehrt	1 (1,2)	0 (0)
Leberenzym erhoehrt	1 (1,2)	0 (0)
Leberfunktionstest anomal	1 (1,2)	0 (0)
Sauerstoffsae-ttigung erniedrigt	0 (0)	1 (1,2)
Gewicht erniedrigt	2 (2,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	3 (3,5)	0 (0)
Appetit vermindert	2 (2,4)	0 (0)
Hyponaetriaemie	1 (1,2)	0 (0)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knoechenerkrankungen	1 (1,2)	1 (1,2)
Bandscheibenprotrusion	1 (1,2)	0 (0)
Muskelspasmen	0 (0)	1 (1,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (2,4)	1 (1,2)
metastasierendes Adenokarzinom der Lunge	1 (1,2)	0 (0)
myelodysplastisches Syndrom	1 (1,2)	0 (0)
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	0 (0)	1 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (4,7)	1 (1,2)
Lethargie	2 (2,4)	0 (0)
Paraesthesie	1 (1,2)	1 (1,2)
transitorische ischaemische Attacke	1 (1,2)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,2)	1 (1,2)
Depression	0 (0)	1 (1,2)
Schlaflosigkeit	1 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (4,7)	10 (11,8)
Halstrockenheit	1 (1,2)	0 (0)
Dyspnoe	0 (0)	2 (2,4)
Hypoxie	0 (0)	1 (1,2)
idiopathische Lungenfibrose	2 (2,4)	6 (7,1)
Lungenembolie	1 (1,2)	0 (0)
Lungenfibrose	0 (0)	1 (1,2)
pulmonale Hypertonie	1 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	1 (1,2)
Pruritus	0 (0)	1 (1,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (TOMORROW) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 85	Placebo + BSC N = 85
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0)	1 (1,2)
Lungentransplantation	0 (0)	1 (1,2)

a: MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas O. F.	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?