

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nintedanib (Ofev®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4

*Interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit
systemischer Sklerose*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 05.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	33
4.2.1 Fragestellung	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	36
4.2.3 Informationsbeschaffung	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	73
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	74
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	83
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	84
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	87
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	99
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT	101
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Zeit bis zum Tod	104
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Forcierte Vitalkapazität.....	108

4.3.1.3.2	Morbidität – RCT	118
4.3.1.3.2.1	Endpunkt FACIT-Dyspnoe.....	118
4.3.1.3.2.2	Endpunkt Modified Rodnan Skin Score (mRSS)	126
4.3.1.3.2.3	Endpunkt Digitale Ulzerationen	133
4.3.1.3.2.4	Endpunkte zu HAQ-DI und SHAQ VAS	136
4.3.1.3.2.5	Endpunkt Combined Response Index in Systemic Sclerosis (CRISS)	155
4.3.1.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität/Allgemeiner Gesundheitszustand – RCT	159
4.3.1.3.3.1	Endpunkte SGRQ, EQ-5D-5L VAS, Patient Global VAS, Physician Global VAS	159
4.3.1.3.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT	177
4.3.1.3.4.1	Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE).....	177
4.3.1.3.4.2	Endpunkt Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	180
4.3.1.3.4.3	Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führten.....	183
4.3.1.3.4.4	Endpunkte zu präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT.	186
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT	200
4.3.1.3.5.1	Mortalität	204
4.3.1.3.5.2	Morbidität	210
4.3.1.3.5.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität/Allgemeiner Gesundheitszustand	218
4.3.1.3.5.4	Unerwünschte Ereignisse	223
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	251
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	252
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	252
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	252
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	253
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	253
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	253
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	256
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	256
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	256
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	256
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	257
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	258
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	258
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	259
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	259
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	260
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	260
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	260
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	261

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	261
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	262
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	262
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	262
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	262
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	265
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	276
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	276
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	276
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	276
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	276
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	277
4.6	Referenzliste.....	288
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		297
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		316
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		319
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		323
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		439
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		453
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen		484

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der bewertungsrelevanten Studie	21
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Nintedanib	37
Tabelle 4-3: Charakterisierung der relevanten Population für die eingeschlossene Studie	48
Tabelle 4-4: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte der Studie SENCIS	49
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-13: Behandlungsdauer, Beobachtungsdauer, Therapieabbrüche und Studienabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Zeit bis zum Tod	104
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-19: Operationalisierung von FVC	108
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FVC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die <i>jährliche FVC-Abnahme</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111

Tabelle 4-22: Werte zu Studienbeginn und Studienende für FVC (ml).....	112
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <i>absolute FVC-Abnahme um >5%/10% (% des Sollwertes)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52	113
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5%/10% (% des Sollwertes)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtstudiendauer	114
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <i>FACIT-Dyspnoe</i>	118
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>FACIT-Dyspnoe</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für <i>FACIT-Dyspnoe</i> (Teil 1, Teil 2) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <i>Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores und Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-29: Werte im Studienverlauf für FACIT	123
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <i>mRSS</i>	126
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>mRSS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <i>Veränderung des mRSS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-33: Ergebnisse für <i>Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52	130
Tabelle 4-34: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtstudiendauer	130
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <i>digitale Ulzerationen</i>	133
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>digitale Ulzerationen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-37: Ergebnisse für <i>Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-38: Operationalisierung von <i>HAQ-DI</i> und <i>SHAQ VAS</i>	136
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>HAQ-DI</i> und <i>SHAQ VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für <i>HAQ-DI</i> und <i>SHAQ VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-41: Ergebnisse für <i>Veränderung des HAQ-DI Scores</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-42: Werte im Studienverlauf für <i>HAQ-DI</i>	140
Tabelle 4-43: Ergebnisse für <i>Veränderung der SHAQ VAS-Domänenscores</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-44: Werte im Studienverlauf für <i>SHAQ VAS</i>	145
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <i>CRISS</i>	155

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>CRISS</i> zu Woche 52 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-47: Ergebnisse für <i>CRISS-Response</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52.....	157
Tabelle 4-48: Operationalisierung von SGRQ, EQ-5D-5L VAS, Patient Global VAS, Physician Global VAS	159
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ, EQ-5D-5L, Allgemeiner Gesundheitszustand (Patient Global VAS, Physician Global VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für die Fragebögen SGRQ, EQ-5D-5L und Patient Global VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <i>Veränderung des SGRQ-Gesamtscores</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-52: Werte im Studienverlauf für SGRQ.....	165
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <i>Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte</i> zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52.....	167
Tabelle 4-54: Ergebnisse für <i>Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte</i> zu zum Behandlungsende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-55: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtstudiendauer	168
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <i>Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-57: Werte im Studienverlauf für EQ-5D VAS.....	170
Tabelle 4-58: Ergebnisse für <i>Veränderung des Patient Global VAS Scores</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-59: Werte im Studienverlauf für Patient Global VAS Scores.....	173
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <i>Veränderung des Physician Global VAS Scores</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <i>Gesamtrate UE</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtrate UE</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die <i>Gesamtrate UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <i>Gesamtrate SUE</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtrate SUE</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <i>Gesamtrate SUE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181

Tabelle 4-67: Operationalisierung von UE, die zum Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die <i>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die häufigsten <i>UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-71: Operationalisierung der präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials der präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-73: Statistisch signifikante Ergebnisse zu den präspezifizierten UE sowie zu UE nach SOC und PT	193
Tabelle 4-74: Matrix der dargestellten Subgruppenanalysen.....	201
Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	202
Tabelle 4-76: Subgruppenmerkmale, die als potenzielle Effektmodifikatoren untersucht wurden	203
Tabelle 4-77: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zur <i>Mortalität</i> (inklusive <i>FVC</i>)	204
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu <i>FVC (dichotom)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu <i>FVC (Ereigniszeitanalyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtstudiendauer.....	207
Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zur <i>Morbidität</i>	210
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu <i>Morbidität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu <i>Morbidität (dichotom)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zu <i>SGRQ, EQ-5D-5L VAS, Patient Global VAS</i> und <i>Physician Global VAS</i>	218
Tabelle 4-84 Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu <i>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität/ Allgemeiner Gesundheitszustand</i> (dichotom) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu <i>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität/ Allgemeiner Gesundheitszustand</i> (stetig) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-86: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zu <i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>	223

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für <i>Gesamtrate UE</i> , <i>Gesamtrate SUE</i> und <i>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	224
Tabelle 4-88: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Auswertungen zu präspezifizierten UE.....	225
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Auswertungen zu präspezifizierten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT.....	243
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für <i>UE nach SOC und PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für <i>SUE nach SOC und PT</i>	250
Tabelle 4-93: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für Diarrhö nach CTCAE-Grad.....	251
Tabelle 4-94: Liste der eingeschlossenen Studien	252
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	253
Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	254
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	254
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	255
Tabelle 4-99: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	255
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	257
Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	258
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	258
Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	259
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	261
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	261
Tabelle 4-106: Bewertung der Ergebnissicherheit auf Endpunktebene	263
Tabelle 4-107: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Mortalität	268
Tabelle 4-108: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Morbidität	270
Tabelle 4-109: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	272
Tabelle 4-110: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Unerwünschte Ereignisse.	274

Tabelle 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	276
Tabelle 4-112: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität	281
Tabelle 4-113: Studienpool – relevante RCT für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität.....	286
Tabelle 4-114: Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	319
Tabelle 4-115: Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	320
Tabelle 4-116: Übersicht ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT.....	323
Tabelle 4-117: Ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT	323
Tabelle 4-118: Übersicht ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität	368
Tabelle 4-119: Ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität	368
Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SENSICIS	440
Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SCENSIS	454

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Erhebungszeitpunkte der Endpunkte in der Studie SENSISCIS	69
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Abbildung 3: Studiendesign der SENSISCIS	94
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt <i>Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache</i> für die Studie SENSISCIS – Gesamtpopulation	107
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt <i>Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache</i> für die Studie SENSISCIS – Non-MMF-Population	107
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt <i>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)</i> für die Studie SENSISCIS – Gesamtpopulation	115
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt <i>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)</i> für die Studie SENSISCIS – Gesamtpopulation	115
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt <i>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)</i> für die Studie SENSISCIS – Non-MMF-Population	116
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt <i>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)</i> für die Studie SENSISCIS – Non-MMF-Population	116
Abbildung 10: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores – Gesamtpopulation	124
Abbildung 11: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores – Non-MMF-Population	124
Abbildung 12: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores – Gesamtpopulation	125
Abbildung 13: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores – Non-MMF-Population	125
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt <i>Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte</i> für die Studie SENSISCIS – Gesamtpopulation	131
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt <i>Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte</i> für die Studie SENSISCIS – Non-MMF-Population	132
Abbildung 16: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für HAQ-DI – Gesamtpopulation	141
Abbildung 17: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für HAQ-DI – Non-MMF-Population	142
Abbildung 18: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Schmerzen – Gesamtpopulation	148
Abbildung 19: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Schmerzen – Non-MMF-Population	149
Abbildung 20: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Darmprobleme – Gesamtpopulation	149

Abbildung 21: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Darmprobleme – Non-MMF-Population	150
Abbildung 22: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Atemwegsprobleme– Gesamtpopulation	150
Abbildung 23: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Atemwegsprobleme – Non-MMF-Population	151
Abbildung 24: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Raynaud-Syndrom – Gesamtpopulation	151
Abbildung 25: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Raynaud-Syndrom – Non-MMF-Population	152
Abbildung 26: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Digitale Ulzerationen – Gesamtpopulation	152
Abbildung 27: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Digitale Ulzerationen – Non-MMF-Population	153
Abbildung 28: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Krankheitsschwere insgesamt – Gesamtpopulation	153
Abbildung 29: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Krankheitsschwere insgesamt – Non-MMF-Population	154
Abbildung 30: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SGRQ – Gesamtpopulation.....	166
Abbildung 31: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SGRQ – Non- MMF-Population.....	166
Abbildung 32: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für EQ-5D VAS – Gesamtpopulation.....	171
Abbildung 33: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für EQ-5D VAS – Non-MMF-Population.....	171
Abbildung 34: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für Patient Global VAS Scores – Gesamtpopulation.....	174
Abbildung 35: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für Patient Global VAS Scores – Non-MMF-Population	174
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt <i>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)</i> für die Studie SENSISCIS – Gesamtpopulation (Subgruppe Gewicht ≤ 65 kg).....	208
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt <i>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)</i> für die Studie SENSISCIS – Gesamtpopulation (Subgruppe Gewicht > 65 kg).....	208
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt <i>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)</i> für die Studie SENSISCIS – Non-MMF-Population (Subgruppe Gewicht ≤ 65 kg)	209
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt <i>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)</i> für die Studie SENSISCIS – Non-MMF-Population (Subgruppe Gewicht > 65 kg)	209

Abbildung 40: Jährliche FVC-Abnahme – relativer Behandlungseffekt von Nintedanib 267

Abbildung 41: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität..... 285

Abbildung 42: Flow-Chart der Studie SENSICIS 451

Abbildung 43: Flow-Chart der Studie SENSICIS (Non-MMF-Population)..... 452

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
AD	Adjustierte Differenz
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATA	Anti-Topoisomerase Antikörper
ATS	American Thoracic Society
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
bid	bis in die (zweimal täglich)
BMI	Body-Mass-Index (Körpermassenindex)
BSC	Best Supportive Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRISS	Combined Response Index in Systemic Sclerosis
CRO	Clinical Research Organization
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD-ILD	Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease (Kollagenose-assoziierte Interstitielle Lungenerkrankung)
CTP	Clinical Trial Protocol (Studienprotokoll)
CTR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CTRI	Clinical Trials Registry India
CYC	Cyclophosphamid
dcSSc	Diffuse cutaneous Systemic Sclerosis (diffus-kutane systemische Sklerose)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DL _{CO}	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)

Abkürzung	Bedeutung
EC	European Commission (Europäische Kommission)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EOT	End of Treatment (Behandlungsende)
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EULAR	European League Against Rheumatism
EUSTAR	The European Scleroderma Trials and Research group
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in one Second (Forcierte expiratorische Einsekunden-Kapazität)
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
HRCT	High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
INR	International Normalized Ratio
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-Treat
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
lcSSc	Limited cutaneous Systemic Sclerosis (limitiert-kutane systemische Sklerose)
MACE	Major Adverse Cardiac Event (schwere kardiale Komplikation)

Abkürzung	Bedeutung
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMF	Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz
MMRM	Mixed Effects Model for Repeated Measures
mRSS	Modified Rodnan Skin Score (Modifizierter Rodnan Haut Score)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	Nicht berechnet
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOSVAR	Norwegian Systemic Connective Tissue Disease and Vasculitis Registry
NRI	Non-Responder Imputation
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
OR	Odds Ratio
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)
PH	Pulmonale Hypertonie
PT	Preferred Term
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Absolute Risikodifferenz)
REML	Restricted Maximum Likelihood
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SEM	Standard Error of the Mean (Standardfehler des Mittelwertes)
SF-36	Short Form 36 Health Survey
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SHAQ	Scleroderma Health Assessment Questionnaire
SLS	Scleroderma Lung Study
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SSc	Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose)
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnoe Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSAP	Trial Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan einer Studie)
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limits of Normal (Oberer Normgrenzwert)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WHODAS II	WHO Disability Assessment Schedule II
WOCF	Worst Observation Carried Forward
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Nintedanib (Ofev[®]) wurde als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden am 15.01.2015 von der Europäischen Kommission (EC) zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) zugelassen (European Commission (EC), 2015).

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet der Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD), für das Nintedanib (Ofev[®]) am 17.04.2020 die Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden erhielt (European Medicines Agency, 2020).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) bereits durch die Zulassung als belegt. Aufgrund der Überschreitung der 50-Millionen-Umsatzgrenze ist gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V in der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nachzuweisen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Aufgrund der gemeinsamen Marktzulassung musste die Orphan-Drug-Designation für Ofev[®] mit Erhalt der Zulassung von Nintedanib für das weitere neue Anwendungsgebiet der chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung (chronische PF-ILD) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) für die Indikationen IPF und SSc-ILD bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) aus formalen Gründen abgemeldet werden.

Parallel zum vorliegenden Dossier wird für die Nutzenbewertung in einem weiteren neuen Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD, welche am 13.07.2020 zugelassen wurde, im Rahmen der Zusammenlegung zweier Bewertungsverfahren ein weiteres Dossier mit dem Wirkstoff Nintedanib (Ofev[®]) eingereicht.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Nintedanib (Ofev[®]) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) für das neue Anwendungsgebiet, der Behandlung von erwachsenen Patienten mit SSc-ILD (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a).

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene, chronisch verlaufende Autoimmunerkrankung aus dem Bereich der Kollagenosen (Connective Tissue Diseases, CTD), die in ihrer genauen Ätiologie und Pathogenese nicht vollständig aufgeklärt ist. Durch entzündliche Prozesse kommt es zur Überaktivierung von Bindegewebszellen und zu fibrotischen Umbauprozessen der Haut (Sklerodermie), der Blutgefäße und der inneren Organe.

Die SSc-ILD stellt als häufige Organmanifestation der systemischen Sklerose die schwerwiegendste Komplikation der Erkrankung dar. Sie ist nach aktuellem Wissensstand die

häufigste Todesursache bei Patienten mit SSc und formt neben der Krankheitslast den hohen therapeutischen Bedarf in diesem Krankheitsgebiet.

Durch die übermäßige Ablagerung von Extrazellulärmatrix im Lungeninterstitium kommt es bei der SSc-ILD zu einer fibrosierenden Lungenerkrankung, die klinisch durch eine restriktive Ventilationsstörung charakterisiert ist. Daher ist eine gezielte Verlangsamung des Gewebeumbaus der Lunge und eine daraus resultierende Verlängerung des Überlebens ist ein wichtiges Therapieziel.

Bisher wurden zur Behandlung der SSc-ILD insbesondere immunsuppressive Therapien Off-Label eingesetzt, für die nur eingeschränkte oder keine Evidenz aus randomisierten klinischen Studien vorliegt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2.).

Mit Nintedanib steht erstmals eine zugelassene Therapie zur Verfügung, mit der aufgrund des spezifisch antifibrotischen Wirkmechanismus eine gezielte Verlangsamung des fibrotischen Gewebeumbaus erreicht werden kann.

Datenquellen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Zulassungsstudie SENSICIS (1199.214) herangezogen.

Bei der Studie SENSICIS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie der Phase III, die Nintedanib/BSC (N=288) gegenüber Placebo/BSC (N=288) bei 576 Patienten mit SSc-ILD untersucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es werden randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, in denen erwachsene Patienten mit SSc-ILD mit Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC oder BSC + Placebo) über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen behandelt wurden. Relevante Studien müssen eine Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib auf Basis patientenrelevanter Endpunkte ermöglichen. Als Datenquellen sind Ergebnisse aus Vollpublikationen, Studienberichten oder ausführlichen Ergebnisberichten aus einem Studienregister nötig.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden anhand der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien dargestellt. Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte werden endpunktübergreifend auf Studienebene und endpunktspezifisch bewertet. Die entsprechende Bewertung folgt den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Nintedanib zur Behandlung von Patienten mit SSc-ILD wurde mit der Zulassung durch die EMA bestätigt (European Medicines Agency, 2020). Nachfolgend wird der Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschrieben.

Populationen

Ausgehend von der im neuen Anwendungsgebiet der SSc-ILD für Nintedanib vorliegenden Evidenz der Zulassungsstudie SENSICIS ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung folgende bewertungsrelevante Populationen:

- **Gesamtpopulation**

Auf der Grundlage der Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Hinblick auf die Grunderkrankungs-Charakteristika nur wenige Einschränkungen gemacht, um eine breite Population mit nachgewiesener SSc-ILD in die Studie einzuschließen. Hinsichtlich der zulässigen Vorbehandlung und Begleitmedikation bestanden Einschränkungen in Bezug auf Arzneimittel, die Off-Label zur Behandlung von Patienten mit SSc(-ILD) eingesetzt werden. Um einerseits die Studienbedingungen hinsichtlich der potenziellen Einflüsse dieser Medikationen zu kontrollieren und andererseits die Versorgungsrealität abzubilden, konnten auch Patienten in die Studie aufgenommen werden, die eine stabile Therapie mit Mycophenolat (MMF) oder Methotrexat (MTX) erhielten. Diese wurde als Begleittherapie während der Studie fortgeführt. Insgesamt stellt die Gesamtpopulation der Studie SENSICIS eine repräsentative Patientenpopulation dar.

- **Non-MMF-Population**

MMF ist in Deutschland nicht für die Therapie der SSc-ILD zugelassen. Hieraus ergeben sich für die Bewertung des Zusatznutzens sowohl mögliche formale Einschränkungen im Hinblick auf die Akzeptanz einer MMF-Begleittherapie als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC durch den G-BA, als auch Fragen hinsichtlich des Einflusses einer MMF-Begleittherapie auf die Studienergebnisse. Daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die Studienergebnisse zusätzlich für die Population derjenigen Patienten, die bei Baseline keine MMF-Begleittherapie erhalten haben („Non-MMF-Population“), untersucht und dargestellt.

BI erachtet sowohl die Gesamtpopulation als auch die Non-MMF-Population als relevante Populationen für die Nutzenbewertung.

Analysezeitpunkte

In der Studie SENSICIS erfolgte die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte gemäß dem Studienprotokoll nach 52 Wochen. Nach Erreichen von Woche 52 verblieben die Patienten verblindet in der Studie, bis der letzte randomisierte Teilnehmer die gemäß dem Protokoll vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen. Über 52 Woche hinaus nahmen bedingt durch das Studiendesign noch 402 Patienten (70% der

zu Studienbeginn randomisierten Patienten) an der Studie teil. Über die Gesamtstudiendauer betrug die mittlere Beobachtungszeit 17,3 Monate. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für beide Erhebungszeitpunkte dargestellt. Zur Darstellung der Ergebnisse in (Tabelle 4-1) und zur Ableitung des Zusatznutzens wird jeweils die Auswertung über den längstmöglichen Erhebungszeitraum herangezogen, die eine verlässliche Schätzung der Behandlungseffekte zulässt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende).

Überblick über die Ergebnisse der bewertungsrelevanten Studie

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4-1) werden die Ergebnisse der Studie SENCIS (Gesamtpopulation und Non-MMF-Population) dargestellt, gefolgt von der Beschreibung der jeweiligen Ergebnisse.

Tabelle 4-1: Ergebnisse der bewertungsrelevanten Studie

Endpunkt SENCIS	Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95% KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatz- nutzens	
	Gesamtpopulation	Non-MMF-Population		
Mortalität				
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache				
Gesamtstudiendauer	HR ^a 1,16 [0,47; 2,84]; 0,754	HR ^a 0,93 [0,31; 2,77]; 0,895	nicht quantifizier- bar	
FVC als Surrogat für Mortalität				
Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)				
52 Wochen	AD ^b 40,95 [2,88; 79,01]; 0,035	AD ^b 55,58 [0,38; 110,79]; 0,048		
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)				
Gesamtstudiendauer	HR ^c 0,83 [0,65; 1,06]; 0,128	HR ^c 0,93 [0,67; 1,27]; 0,634		
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes) ^e				
Gesamtstudiendauer	HR ^c 0,76 [0,52; 1,12]; 0,165	HR ^c 0,85 [0,53; 1,37]; 0,509		
Morbidität				
SSc-ILD bezogene Morbidität				
FVC als unmittelbar patientenrelevante Morbidität				
<i>Ergebnisse siehe unter Mortalität</i>				
FACIT-Dyspnoe				
Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores (Teil 1) ^d				
zu Woche 52	MWD ^e 0,64 [-0,51; 1,79]; 0,273	MWD ^e 0,28 [-1,34; 1,90]; 0,733	gering	
Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores (Teil 2) ^d				
zu Woche 52	MWD ^e 1,39 [0,33; 2,46]; 0,010 Hedges' g: 0,23 [0,05; 0,40]	MWD ^e 1,73 [0,17; 3,28]; 0,030 Hedges' g: 0,27 [0,03; 0,51]		
Veränderung des SHAQ VAS-Domänenscores Atemwegsprobleme^d				
zu Woche 52	MWD ^e 0,18 [-0,20; 0,57]; 0,350	MWD ^e 0,25 [-0,28; 0,80]; 0,357		

Endpunkt SENSCIS	Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95% KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatz- nutzens	
	Gesamtpopulation	Non-MMF-Population		
SSc-bezogene Morbidität				
mRSS				
Veränderung des mRSS				
zu Woche 52	MWD ^e -0,21 [-0,94; 0,53]; 0,579	MWD ^e -0,45 [-1,57; 0,67]; 0,428	keine Ableitung eines Zusatz- nutzens	
Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS von ≥ 5 Punkten				
Gesamtstudiendauer	HR ^c 0,81 [0,51; 1,29]; 0,370	HR ^c 0,90 [0,50; 1,61]; 0,713		
Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen				
zu Woche 52	MWD ^e -0,03 [-0,16; 0,09]; 0,591	MWD ^e -0,05 [-0,20; 0,10]; 0,502		
Veränderung des HAQ-DI-Scores^d				
zu Woche 52	MWD ^e 0,03 [-0,04; 1,00]; 0,335	MWD ^e 0,05 [-0,05; 0,15]; 0,324		
Veränderung der SHAQ VAS-Domänenscores^d				
SHAQ VAS Schmerzen				
zu Woche 52	MWD ^e 0,21 [-0,19; 0,61]; 0,296	MWD ^e 0,23 [-0,32; 0,79]; 0,406		
SHAQ VAS Darmprobleme				
zu Woche 52	MWD ^e 1,53 [1,09; 1,97]; <0,001 Hedges' g: 0,63 [0,45; 0,81]	MWD ^e 1,95 [1,35; 2,55]; <0,001 Hedges' g: 0,82 [0,57; 1,08]		
SHAQ VAS Raynaud Symptome				
zu Woche 52	MWD ^e 0,72 [0,30; 1,15]; 0,001 Hedges' g: 0,30 [0,12; 0,49]	MWD ^e 0,88 [0,29; 1,47]; 0,004 Hedges' g: 0,38 [0,12; 0,63]		
SHAQ VAS Digitale Ulzerationen				
zu Woche 52	MWD ^e 0,41 [0,01; 0,82]; 0,045 Hedges' g: 0,18 [0,00; 0,36]	MWD ^e 0,62 [0,06; 1,18]; 0,030 Hedges' g: 0,28 [0,03; 0,53]		
SHAQ VAS Krankheitsschwere insgesamt				
zu Woche 52	MWD ^e 0,27 [-0,11; 0,65]; 0,162	MWD ^e 0,27 [-0,29; 0,83]; 0,337		
CRISS-Response zu Woche 52				
zu Woche 52	OR ^f 1,03 [0,57; 1,88]; 0,912	OR ^f 1,09 [0,45; 2,67]; 0,849		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SGRQ				
Veränderung des SGRQ-Gesamtscores ^d				
zu Woche 52	MWD ^e 1,69 [-0,73; 4,12]; 0,171	MWD ^e 1,79 [-1,57; 5,16]; 0,294	Zusatz- nutzen nicht belegt	
Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte				
52 Wochen	OR ^g 1,37 [0,97; 1,94]; 0,077	OR ^g 1,40 [0,87; 2,25]; 0,169		
Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores^h				
zu Woche 52	MWD ^e -3,32 [-6,32; -0,33]; 0,030 Hedges' g: -0,19 [-0,36; -0,02]	MWD ^e -2,24 [-6,28; 1,80]; 0,276		

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

Endpunkt SENSCIS	Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95% KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatz- nutzens	
	Gesamtpopulation	Non-MMF-Population		
Veränderung des Patient Global VAS-Scores^h				
zu Woche 52	MWD ^e -0,24 [-0,59; 0,10]; 0,170	MWD ^e -0,40 [-0,90; 0,10]; 0,120		
Veränderung des Physician Global VAS-Scores^h				
zu Woche 52	MWD ^e -0,39 [-0,70; -0,08]; 0,015 Hedges' g: -0,22 [-0,39; -0,04]	MWD ^e -0,35 [-0,81; 0,10]; 0,124		
Unerwünschte Ereignisse (UE)				
Gesamtrate UE			Zusatz- nutzen nicht belegt	
Gesamtstudiendauer	RR ⁱ 1,01 [0,98; 1,03]; 0,560	RR ⁱ 1,01 [0,98; 1,05]; 0,405		
Gesamtrate SUE			Zusatz- nutzen nicht belegt	
Gesamtstudiendauer	RR ⁱ 1,11 [0,86; 1,44]; 0,409	RR ⁱ 0,84 [0,60; 1,17]; 0,299		
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten			geringerer Nutzen	
Gesamtstudiendauer	RR ⁱ 1,72 [1,12; 2,64]; 0,011	RR ⁱ 1,82 [1,07; 3,09]; 0,023		
Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT^j				
Systeme: Gastrointestinal und Metabolisch				
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamtstudiendauer	RR ⁱ 1,44 [1,30; 1,59]; <0,001	RR ⁱ 1,55 [1,34; 1,80]; <0,001	Nachteil	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gesamtstudiendauer	RR ⁱ 1,72 [1,12; 2,64]; 0,011	RR ⁱ 3,55 [1,58; 7,95]; <0,001		
Gewichtsabnahme (Safety Topic, Gruppe von MedDRA PT)				
Gesamtstudiendauer	RR ⁱ 2,44 [1,39; 4,26]; 0,001	RR ⁱ 2,38 [1,18; 4,81]; 0,011		
Systeme: Hepatobiliär und Leberwerte				
Leberfunktionsstörungen (Safety Topic, Gruppe von MedDRA SMQ)				
Gesamtstudiendauer	RR ⁱ 3,50 [2,06; 5,95]; <0,001	RR ⁱ 3,77 [1,95; 7,29]; <0,001	Nachteil	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Husten (PT)				
Gesamtstudiendauer	RR ⁱ 0,65 [0,46; 0,93]; 0,017	RR ⁱ 0,59 [0,33; 1,05]; 0,066	Vorteil	
Belastungsdyspnoe (PT)				
Gesamtstudiendauer	RR ⁱ 0,25 [0,07; 0,88]; 0,019	n.b. ^k		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)				
Gesamtstudiendauer	RR ⁱ 2,17 [1,12; 4,21]; 0,019	RR ⁱ 1,55 [0,69; 3,46]; 0,285	Nachteil	
SOC Gefäßerkrankungen				
Gesamtstudiendauer	RR ⁱ 1,35 [0,88; 2,09]; 0,168	RR ⁱ 2,26 [1,15; 4,42]; 0,014	Nachteil	
a: HR [95% KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ATA-Status; p-Wert berechnet mittels Wald-Test				
b: berechnet mittels Random Intercept- und Random Slope-Modell (REML-Schätzung) unter Berücksichtigung aller vor-				

Endpunkt SENSCIS	Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95% KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Gesamtpopulation	Non-MMF-Population	
<p>handenen Messwerte bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende (inklusive der FVC-Werte nach Behandlungsabbruch). Das Modell schließt die festen Effekte für Behandlung, ATA-Status, Geschlecht, Größe, Alter und Ausgangswert der FVC (ml) sowie die Interaktionsterme Ausgangswert×Zeit und Behandlung×Zeit und die zufälligen Effekte (patientenspezifischer Intercept und Zeiteffekt) ein</p> <p>c: HR [95% KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung und Ausgangswert als Kovariablen, stratifiziert nach ATA-Status; p-Wert berechnet mittels Wald-Test</p> <p>d: eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verschlechterung</p> <p>e: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite.</p> <p>f: basierend auf einem Cochran-Mantel-Haenszel Test (basierend auf 100 Imputationen). Das OR mit dem 95% KI, der alle 100 Datensätze berücksichtigt, wurde mittels Rubin's Regel berechnet</p> <p>g: OR [95% KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Ein OR kleiner eins zeigt ein geringeres Risiko an, das Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden; Imputation zu Woche 52 fehlender Werte mittels WOCF-Methode; p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach ATA-Status berechnete: HR [95%-KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung und Ausgangswert als Kovariablen, stratifiziert nach ATA-Status; p-Wert berechnet mittels Wald-Test</p> <p>h: eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung</p> <p>i: RR [95% KI] und OR [95% KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; RD [95% KI] berechnet mittels der Methode nach Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins oder eine RD größer null zeigt ein höheres Risiko und ein OR größer eins zeigt eine höhere Chance an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden; p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test</p> <p>j: In dieser Tabelle werden nur Ergebnisse dargestellt, zu denen für mindestens eine Population/Patientengruppe zum mindestens einem Auswertungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag. Ergebnisse, für die in jedem der Behandlungsarme 5 oder weniger UE beobachtet wurden, werden nicht dargestellt. Liegen sowohl aus einem übergeordneten System (SOC oder einem zusammenfassenden Safety Topic) als auch in zugehörigen untergeordneten Systemen (PT oder Safety Topics) gleichgerichtete signifikante Ergebnisse vor, wird nur das übergeordnete Ergebnis dargestellt.</p> <p>k: aufgrund der zu geringen Ereigniszahl wurde kein Ergebnis berechnet</p> <p>AD: Adjustierte Differenz; ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; BSC: Best Supportive Care; CRIS: Combined Response Index in Systemic Sclerosis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; mRSS: Modified Rodnan Skin Score (Modifizierter Rodnan Haut Score); MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); REML: Restricted Maximum Likelihood; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SE: Standard Error (Standardfehler); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala); WOCF: Worst Observation Carried Forward</p>			

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Studie SENSCIS

Mortalität und SSc-ILD-bezogene Morbidität

Die SSc-ILD ist nach aktuellem Wissensstand die häufigste Todesursache bei Patienten mit SSc und formt neben der Krankheitslast durch Symptome wie Atemnot, Husten, Müdigkeit und eingeschränkte körperliche Belastbarkeit den hohen therapeutischen Bedarf in diesem Krankheitsgebiet. Daher ist eine Reduktion des Lungenfunktionsverlusts durch gezielte Verlangsamung des fibrotischen Gewebeumbaus der Lunge ein wichtiges Therapieziel, um zu einer Verlängerung des Überlebens und einer Verlangsamung der symptomatischen Krankheitsprogression beizutragen.

Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache

In der Studie SENSICIS wurde als Endpunkt zur unmittelbaren Erhebung der Mortalität die *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* über die Gesamtstudiendauer ausgewertet. Es traten nur wenige Todesfälle auf, die in etwa gleich auf die Behandlungsarme verteilt waren.

Die vorliegende Studie war nicht für den Nachweis eines Mortalitätsunterschieds ausgelegt, da dies aufgrund der Seltenheit und dem Krankheitsverlauf der SSc-ILD nicht in einem Studienzeitraum möglich war, in dem eine kontrollierte Studie bei fehlenden zugelassenen Therapieoptionen vertretbar wäre. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde die Messung der forcierten Vitalkapazität (FVC) im Sinne eines validen, reproduzierbaren Messwerts einer lebenswichtigen Funktion als primärer Studienendpunkt gewählt und für die vorliegende Bewertung auch als Surrogat für Mortalität herangezogen.

Zur Darlegung der Validität von FVC als Surrogat für Mortalität wurde für die vorliegende Nutzenbewertung eine systematische Literatur- und Studienregisterrecherche durchgeführt. Da zu wenige Studien identifiziert wurden, die für eine Validierung infrage kommen, war die Berechnung eines Metaregressionsmodells, das den methodischen Anforderungen des Dossiers entspricht, nicht möglich. Daneben wurde die verfügbare Literatur zur Darlegung der Validität von FVC als Surrogat für Mortalität herangezogen. Hieraus geht hervor, dass die bei Patienten mit SSc-ILD erhobenen Daten zur FVC eine konsistente Verknüpfung von FVC und einer krankheitsbedingten Sterblichkeit abbilden. Zusammen mit der umfassenden Evidenz aus den Anwendungsgebieten IPF und anderer chronischer PF-ILD, zeigen die Analysen die Patientenrelevanz der FVC als Surrogat für Mortalität im Anwendungsgebiet SSc-ILD auf (s. Abschnitt 4.5.4).

FVC

Der Verlust an Lungenvolumen aufgrund des fibrotischen Umbaus der Lunge ist irreversibel und schreitet bei Patienten mit SSc-ILD unaufhaltsam fort. Die Beteiligung der Lunge, und dabei insbesondere das Auftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung, stellt die häufigste Todesursache bei SSc dar.

Die Verringerung des Lungenvolumens stellt neben der Surrogatbeziehung zur Mortalität, der prognostischen Bedeutung und der Relevanz im Hinblick auf die Therapiesteuerung auch unmittelbar patientenrelevante atemungsbezogene Morbidität bei Patienten mit SSc-ILD dar. Die im Krankheitsverlauf fortschreitende Abnahme des Lungenvolumens äußert sich unter anderem als Dyspnoe, Müdigkeit und eingeschränkte körperliche Belastbarkeit.

In der Studie SENSICIS zeigte sich für den primären Endpunkt, die *jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)* über 52 Wochen, ein statistisch signifikanter Vorteil für Nintedanib. Für die *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um $\geq 5\%$ bzw. um 10% (% des Sollwertes)* über die Gesamtstudiendauer sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant; jedoch ist ein Trend zugunsten Nintedanibs zu verzeichnen.

Dabei ist der in der Studie SENSICIS beobachtete relative Effekt von Nintedanib auf die FVC-Abnahme konsistent mit den in den Anwendungsgebieten der IPF und anderen chronischen PF-ILD beobachteten Effekten.

FACIT-Dyspnoe

Der Fragebogen *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnoe* (FACIT-Dyspnoe) wurde ursprünglich für das Anwendungsgebiet der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) entwickelt. Im Anwendungsgebiet der SSc liegen für den FACIT-Dyspnoe zwei Studien zur Validierung bzw. longitudinalen Evaluation vor. Ein minimaler Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung (MCID) wurde bislang weder im Anwendungsgebiet der SSc noch der SSc-ILD beschrieben.

Der Fragebogen FACIT-Dyspnoe besteht aus zwei Teilen, die einzeln ausgewertet werden. Ein Summenscore wird nicht gebildet. Teil 1 (FACIT-Dyspnoe Atemnot) untersucht das Ausmaß der Atemnot bei Alltagstätigkeiten und bildet die atmungsbezogene Morbidität ab. In Teil 2 (FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen), der die atmungsbezogene Beeinträchtigung der Lebensqualität abbildet, bewertet der Patient seine atemnotbedingten Funktionseinschränkungen.

Für die *Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores* ergab sich in der Studie SENSICIS kein signifikanter Gruppenunterschied. Die Auswertung *Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores* zeigte zu Woche 52 ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Nintedanib, das in seiner klinischen Relevanz (Hedges' g) nicht gesichert ist.

SSc-bezogene Morbidität

mRSS, digitale Ulzerationen, HAQ-DI, SHAQ VAS und CRIS

Der SSc-ILD liegt eine systemische fibrotische Erkrankung zugrunde. Um die möglichen Effekte von Nintedanib als gezielt antifibrotische Therapie auch in Hinblick auf die systemische Sklerose zu untersuchen wurde in der Studie SENSICIS neben der atmungsbezogenen Morbidität auch die grunderkrankungsbezogene Morbidität mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben.

Ausgehend vom vorliegend bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet der SSc-ILD werden die Endpunkte zur Untersuchung der SSc-bezogenen Morbidität nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der *Modified Rodnan Skin Score* (mRSS) ist eine Methode zur Messung der Hautverdickung, die insbesondere in der frühen diffus-kutanen Form der systemischen Sklerose (dcSSc) Ausdruck der Krankheitsaktivität ist. Dabei entspricht ein hoher Punktwert (0 bis 51 Punkte) einer stärkeren Hautverdickung. Als MCID werden 3 bis 4 Punkte bei SSc-Patienten bzw. 5 Punkten bei Patienten mit dcSSc berichtet.

Schlecht heilende offene Stellen an den Fingern (digitale Ulzerationen) entstehen bei Patienten mit systemischer Sklerose durch die fibrotische Veränderung der Kapillarblutgefäße und stellen eine häufige Komplikation dar. Da der Wirkmechanismus von Nintedanib neben der positiven antifibrotischen Wirkung theoretisch auch Wundheilungsstörungen verstärken könnte, wurden im Rahmen der Studie SENSICIS digitale Ulzerationen genau beobachtet. Die Beschreibung einer MCID für den Endpunkt Digitale Ulzerationen im Anwendungsgebiet der SSc bzw. der SSc-ILD liegt nicht vor.

Patienten mit systemischer Sklerose leiden durch Hautsteifigkeit, geschwollene Finger, Gelenkbeschwerden, Raynaud-Syndrom und digitale Ulzerationen unter Bewegungseinschränkungen im Alltag. Der ursprünglich im Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis entwickelte Fragebogen *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) wurde bereits bei Patienten mit SSc zur Erfassung der körperlichen Funktionseinschränkungen eingesetzt und mit dem *Scleroderma Health Assessment Questionnaire*, (SHAQ) durch sechs sklerodermiespezifische visuelle Analogskalen (SHAQ VAS) weiterentwickelt. Diese erheben das Ausmaß bzw. die Beeinträchtigung durch Schmerzen, Darmprobleme, Atemwegsprobleme, Raynaud-Syndrom, Digitale Ulzerationen sowie eine Bewertung der Krankheitsschwere insgesamt. Dabei bildet die SHAQ VAS Atemwegsprobleme die SSc-ILD-bezogene Morbidität ab, während die übrigen SHAQ VAS insbesondere die mit der Grunderkrankung der SSc verbundene Morbidität erfassen. Für den HAQ-DI ergibt sich ein Punktwert von 0 bis 3. Eine Verringerung um 0,10-0,14 Punkte wurde bei dcSSc ankerbasierter als MCID ermittelt. Für die SHAQ VAS, für die jeweils Punktwerte von 0 (keine Symptome/Beeinträchtigung) bis 10 (sehr starke Symptome/Beeinträchtigung) errechnet werden, ist weder für SSc-Patienten noch im Anwendungsgebiet der SSc-ILD eine MCID etabliert.

Der *Combined Response Index in Systemic Sclerosis* (CRISS) wurde als Instrument zur Bestimmung des Therapieansprechens von Patienten mit früher dcSSc entwickelt. In die Berechnung werden die Ergebnisse von mRSS, FVC, HAQ-DI und die Einschätzung zum allgemeinen Gesundheitszustand durch den Patienten (Patient Global VAS) sowie den behandelnden Arzt (Physician Global VAS) einbezogen und das Vorliegen von Komplikationen (SSc-bedingte renale Krise, Linksherzinsuffizienz, pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), Verschlechterung der ILD) berücksichtigt.

Für den mRSS, digitale Ulzerationen, HAQ-DI, SHAQ VAS Schmerzen, SHAQ VAS Atemwegsprobleme, SHAQ VAS Krankheitsschwere insgesamt und CRISS lagen in der Studie SENSICIS keine Gruppenunterschiede zwischen Nintedanib/BSC und Placebo/BSC vor.

Für die SHAQ VAS Raynaud-Syndrom und die SHAQ VAS Digitale Ulzerationen zeigten sich zu Woche 52 jeweils statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Nintedanib, die in ihrer klinischen Relevanz (Hedges' g) nicht gesichert sind. Der Vergleich mit dem als unerwünschtes Ereignis (UE) erfassten Ereignis Raynaud-Syndrom zeigt hierbei kein übereinstimmendes Ergebnis: Sowohl zu Woche 52 als auch über die Gesamtstudiendauer traten im Nintedanib-Arm weniger Ereignisse auf als im Placebo-Arm (Woche 52: 3 vs. 9 Ereignisse, Gesamtstudiendauer: 5 vs. 12 Ereignisse). Auch das Ergebnis zur SHAQ VAS digitale Ulzerationen wird durch die unmittelbare Erhebung der *Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen* nicht bestätigt.

Des Weiteren zeigte die SHAQ VAS Darmprobleme einen statistisch signifikanten Nachteil für Nintedanib/BSC gegenüber Placebo/BSC, der auf der Grundlage von Hedges' g als klinisch relevant bewertet wird. Das Ergebnis bildet das gastrointestinale Nebenwirkungsprofil von Nintedanib ab, das in der Studie SENSICIS über präspezifizierte Safety Topics differenziert und detailliert erfasst wurde. Eine Einordnung der in der Studie SENSICIS

beobachteten gastrointestinalen Ereignisse wird in dem hierfür vorgesehenen Abschnitt unerwünschten Ereignisse vorgenommen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand

SGRQ

Der in der Studie SENCIS eingesetzte Fragebogen *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) wurde ursprünglich für die COPD entwickelt. Neben dem Anwendungsgebiet COPD ist der SGRQ auch in ILD-Studien ein häufig herangezogener und validierter Endpunkt. Im Bereich der SSc liegt eine Validierung durch Untersuchung einer Patientenkohorte mit früher dcSSc vor, die auch Patienten mit SSc-ILD eingeschlossen hat.

Für den SGRQ wird ein Gesamtscore gebildet, der aus den drei Domänen-Scores *Symptome*, *Aktivität* und *Beeinträchtigung* errechnet wird. Die Domäne *Symptome* untersucht die Symptome Husten, Auswurf, Kurzatmigkeit und Atemgeräusch und Atembeschwerden. In der Domäne *Aktivität* wird der Zusammenhang zwischen Alltagsaktivitäten und Atemnot untersucht. Die Domäne *Beeinträchtigung* erfasst mit Fragen die Beeinträchtigung des täglichen Lebens und psychosoziale Auswirkungen der respiratorischen Symptome und der Medikation. Die Punktwerte reichen für den Gesamtscore wie auch für die Domänenscores jeweils von 0 bis 100, wobei höhere Werte für eine stärkere Symptomatik bzw. Beeinträchtigung stehen. In den Krankheitsgebieten der IPF und COPD haben verschiedene Autoren als MCID eine Veränderung des SGRQ-Gesamtscores um 4 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert vorgeschlagen. Im aktuellen Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet der IPF hat der G-BA das für COPD und Asthma ermittelte Responsekriterium von ≤ -4 Punkten (Verbesserung) zugrunde gelegt, das in der Erstbewertung ersatzweise als MCID berücksichtigt wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a; IQWiG, 2019). Für das Anwendungsgebiet der SSc und der SSc-ILD ist keine MCID beschrieben.

In der Studie SENCIS war neben der absoluten Veränderung des SGRQ-Gesamtscores zu Woche 52 die Analyse des Anteils der Patienten mit einer absoluten Veränderung des SGRQ gegenüber Studienbeginn von ≥ 4 Punkten (Verschlechterung) zu Woche 52 präspezifiziert.

Für die stetige Analyse zur *Veränderung des SGRQ-Gesamtscores* sowie für die Analyse der *Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte* (Ersetzung von zu Woche 52 fehlender Messwerte durch den schlechtesten Wert einer vorherigen Messung (WOCF)) ergaben sich in der Studie SENCIS keine statistisch signifikanten Unterschiede für Nintedanib/BSC gegenüber Placebo/BSC.

EQ-5D-5L VAS

Der EQ-5D-5L ist ein validiertes Fragebogeninstrument zur generischen Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Auswertungen zur visuellen Analogskala des EQ-5D-5L dargestellt. Auf dieser VAS bewertet der Patient gesamthaft seinen aktuellen Gesundheitsstatus auf einer skalierten vertikalen Skala vom schlechtesten (0 Punkte) bis zum besten denkbaren Gesundheitszustand (100 Punkte)

reicht. Eine spezifische MCID wurde weder für das Anwendungsgebiet der SSc noch der SSc-ILD berichtet.

Für die *Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores* zeigte sich in der Studie SENCIS zu Woche 52 ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Nintedanib, das in seiner klinischen Relevanz (Hedges' g) nicht gesichert ist.

Allgemeiner Gesundheitszustand – Gesamteindruck des Patienten und des Arztes

In der Studie SENCIS wurde zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands durch den Patienten eine unskalierte visuelle Analogskala (*Patient Global VAS*) eingesetzt, auf der der Patient seinen Gesundheitszustand innerhalb der letzten Woche von „äußerst schlecht“ bis „hervorragend“ bewertet (0 bis 10 Punkte). Über eine identische Skala, auf der der behandelnde Arzt den Gesundheitszustand seines Patienten einschätzt (*Physician Global VAS*) wurde der Gesamteindruck des Arztes erhoben. Eine valide MCID innerhalb des Anwendungsgebietes der SSc-ILD ist für keine der beiden Skalen bekannt.

Für die *Veränderung des Patient Global VAS-Scores* war kein signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Für die *Veränderung des Physician Global VAS-Scores* zeigte sich zu Woche 52 ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Nintedanib. Das Ergebnis ist in seiner klinischen Relevanz (Hedges' g) nicht gesichert.

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen der Studien SENCIS wurden unerwünschte Ereignisse (UE entsprechend der Kodierung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.1 erhoben.

Ergebnisse zu UE

Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten

Für die Endpunkte *Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse* und die *Gesamtrate der schwerwiegenden UE* (SUE) war in der Studie SENCIS kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zu verzeichnen. Für die *Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führten*, ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Nintedanib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Hauptgrund für UE, die zu einem Therapieabbruch führten war hierbei das Ereignis Diarrhö. Im Vergleich der Nintedanib-Studien im Anwendungsgebiet der ILD zeigt sich für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, ein konsistentes Bild. Auch der Anteil der Patienten, die nach Abschluss der kontrollierten Phase der jeweiligen Studien vom Nintedanib-Arm in die jeweilige einarmige Fortsetzungsstudie wechselten, war vergleichbar (INPULSIS1+2: 89%, SENCIS: 92%, INBUILD 96%). Dies spricht für eine insgesamt vergleichbare Akzeptanz des Nebenwirkungsprofils von Nintedanib über die Anwendungsgebiete hinweg.

Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT

In der Studie SENCIS wurden sowohl UE von besonderem Interesse (AESI) präspezifiziert, als auch Safety Topics, die auf das bekannte und potenzielle Nebenwirkungsprofil von

Nintedanib ausgerichtet sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zu den Safety Topics unabhängig von der Ereignisrate differenziert nach Schweregrad ausgewertet (als UE und SUE je Safety Topic).

Darüber hinaus wurde in der Studien SENSICIS das Ereignis Diarrhö (erfasst als MedDRA Preferred Term (PT)) nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Schweregrad erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde daher eine Auswertung der schweren Diarrhöen (CTCAE)-Grad ≥ 3) sowie der nicht-schweren Diarrhöen (CTCAE-Grad < 3) durchgeführt.

Entsprechend den Anforderungen der Dossievorlage wurden für die vorliegende Nutzenbewertung UE und SUE nach SOC und PT gemäß MedDRA statistisch ausgewertet, die in der jeweiligen SOC bzw. im jeweiligen PT bei mindestens 10 Patienten (und bei mindestens 1% der Patienten) in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

Die in der Studie SENSICIS erfassten statistisch signifikant nachteiligen UE im Nintedanib-Arm entsprechen hinsichtlich ihrer Art und Häufigkeit überwiegend dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib aus den Systemen *Gastrointestinal* und *Metabolisch, Hepatobiliär* und *Leberwerte* sowie *Kardiovaskulär* und beinhalten gastrointestinale Ereignisse (Diarrhö (schwer und nicht-schwer), Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Gewichtsabnahme und verminderten Appetit), Leberfunktionsstörungen (Leberenzym-erhöhung und Leberversagen) und Bluthochdruck. Aufgrund der möglichen gastrointestinalen Organmanifestation der SSc zeigen sich nicht nur in der Nintedanib-Gruppe, sondern auch in der Placebo-Gruppe höhere Ereignisraten für gastrointestinale Beeinträchtigungen. Als häufigstes gastrointestinales UE war das Ereignis Diarrhö zu beobachten, wobei dieses überwiegend einen CTCAE-Grad < 3 aufweist (nicht-schwere Diarrhö). Über 90% der Patienten mit Diarrhö setzten die Behandlung mit Nintedanib fort, woraus sich schließen lässt, dass sich das UE Diarrhö bei den meisten Patienten des Nintedanib-Arms entsprechend den Empfehlungen des Prüfplans gut kontrollieren ließ.

Die SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* beschreibt im Behandlungsarm mit Nintedanib eine erhöhte Rate schwerwiegender Pneumonien. Zur Analyse eines möglichen kausalen Zusammenhangs mit der Gabe von Nintedanib wurden sowohl die Einzelfallberichte der Studie SENSICIS geprüft, als auch eine vergleichende Betrachtung mit den im Bereich ILD durchgeführten placebokontrollierten Nintedanib-Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und INBUILD vorgenommen. Zusammenfassend erscheint ein kausaler Zusammenhang zwischen einer erhöhten Pneumonierate und der Einnahme von Nintedanib unwahrscheinlich. Eine Aufnahme des Ereignisses Pneumonien in die Fachinformation war aus Sicht der Zulassungsbehörden nicht erforderlich.

Vorteile für Nintedanib waren in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* zu beobachten. In der Studie SENSICIS zeigte sich für die Ereignisse Husten und Belastungsdyspnoe jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Nintedanib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Dies bildet den positiven Effekt von Nintedanib auf die SSc-ILD-bezogene Morbidität ab.

Subgruppenergebnisse

In den Subgruppenanalysen ergaben sich weder für Wirksamkeitsendpunkte noch für Sicherheitsuntersuchungen einheitliche und patientenrelevante Muster in den Auswertungen, die auf einen Zusatznutzen oder Nachteil in einer spezifischen Subgruppe bei der Behandlung von SSc-ILD-Patienten mit Nintedanib vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontexts schließen lassen. Daher sind alle in der Studie SENSCIS beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zu den analysierten Populationen einzuordnen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Zusammenfassend ergeben sich in der Studie SENSCIS Vorteile für Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt FVC als Surrogat für Mortalität und als unmittelbar patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt. Für die Kategorie Mortalität lässt sich hieraus ein Zusatznutzen ableiten, der in seiner Größenordnung nicht eindeutig bestimmt werden kann.

Für die Kategorie Morbidität ergeben sich neben den Vorteilen für den Endpunkt FVC weitere Vorteile für die als unerwünschte Ereignisse erfassten atemungsbezogenen Symptome Husten und Belastungsdyspnoe, die zusammenfassend als geringer Zusatznutzen für Nintedanib bewertet werden.

Den Vorteilen von Nintedanib stehen Nachteile gegenüber. Diese betreffen im Hinblick auf die Wirksamkeitsendpunkte Ergebnisse zur atemungsbezogenen Beeinträchtigung der Lebensqualität und zum allgemeinen Gesundheitszustand. Dabei sind die einzelnen Ergebnisse hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz und Konsistenz nicht eindeutig interpretierbar. Insgesamt ergeben sich aus den beobachteten Nachteilen im Bereich der Wirksamkeitsendpunkte keine Ergebnisse, die sich auf das Ausmaß des Zusatznutzens auswirken. In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für Nintedanib insbesondere für gastrointestinale Ereignisse, die zu einer erhöhten Therapie-Abbruchrate führten. Dabei entsprechen die in der Studie SENSCIS beobachteten unerwünschten Ereignisse insgesamt dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib.

In der Gesamtschau der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise ergibt sich für Nintedanib ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Dieser begründet sich durch eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung des Überlebens und einer Verbesserung atemungsbezogener Morbidität und Symptome bei einem im Allgemeinen guten Verträglichkeitsprofil. Der therapierelevante Nutzen überwiegt die Nachteile, die sich aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben.

Die systemische Sklerose ist eine seltene schwere Erkrankung bei der vor allem aufgrund der lungenbezogenen Sterblichkeit die Lebenserwartung verkürzt ist. Mit Nintedanib ist für Patienten mit SSc-ILD erstmals eine zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet verfügbar.

Nintedanib stellt als gezielte antifibrotische Therapie mit erwiesener Wirksamkeit auf die Lungenfunktion eine entscheidende Behandlungsoption für die betroffenen Patienten dar. Die Ergebnisse zum Zusatznutzen sind insbesondere auch vor dem Hintergrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung sowie der limitierten Therapieoptionen zu bewerten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Nintedanib (Ofev[®]) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für das neue Anwendungsgebiet, der Behandlung von erwachsenen Patienten mit SSc-ILD (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a).

Parallel zum vorliegenden Dossier wird zur Nutzenbewertung in einem weiteren neuen Anwendungsgebiet, der chronischen ILD mit progredient fibrosierendem Phänotyp, im Rahmen der Zusammenlegung zweier Bewertungsverfahren ein weiteres Dossier mit dem Wirkstoff Nintedanib (Ofev[®]) eingereicht.

Patientenpopulation

Die Einschlusskriterien zur Zielpopulation ergeben sich aus der Fachinformation zu Nintedanib im vorliegenden Anwendungsgebiet: „Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-

ILD).“ (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). Berücksichtigt wurden demnach Studien, die erwachsene Patienten mit SSc-ILD einschließen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Nintedanib im Anwendungsgebiet SSc-ILD. In die Nutzenbewertung wurden demnach Studien eingeschlossen, in welchen Nintedanib gemäß der Zulassung verabreicht wurde (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird eine zweimal tägliche Einnahme von 150 mg Nintedanib im Abstand von ca. 12 Stunden empfohlen. Für Patienten, die eine zweimal tägliche Einnahme von 150 mg Nintedanib nicht tolerieren, wird eine Dosis von zweimal täglich 100 mg empfohlen. Wurde die Therapie unterbrochen, kann nach Abklingen der zur Unterbrechung führenden Nebenwirkungen eine Wiederaufnahme der Behandlung mit der vollen Dosis von zweimal täglich 150 mg oder mit der reduzierten Dosis von zweimal täglich 100 mg vorgenommen werden.

Vergleichstherapie

Nintedanib (Ofev[®]) wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird von folgender zweckmäßiger Vergleichstherapie ausgegangen:

- Best Supportive Care (BSC)

Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Für die Nutzenbewertung können grundsätzlich Studien berücksichtigt werden, die das zu bewertende Arzneimittel in der Monotherapie oder in Kombination mit BSC mit einer Behandlung mit BSC allein vergleichen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne des § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V) ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen wird der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen (§ 5 Abs. 5 Satz 1 AM-Nutzen V) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010).

Die SSc-ILD ist eine chronisch verlaufende, nicht heilbare Erkrankung. Bei der Behandlung der SSc werden gemäß aktueller Erkenntnisse folgende Therapieziele beschrieben (Varga et al., 2017):

- Symptomreduktion
 - Verbesserung der Symptomatik
 - Erhaltung des Gesundheitszustands
 - Erhaltung der Lebensqualität
- Verlangsamung der Progression der ILD
 - Verringerung des Verlustes an Lungenvolumen
 - Reduktion der Mortalität
- Risikoreduktion
 - Frühzeitige Diagnose und Behandlung der Organbeteiligungen

Entsprechend werden für die vorliegende Nutzenbewertung Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt berichten. Diese umfassen u. a.:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
 - Forcierte Vitalkapazität (FVC) als Surrogat für Mortalität
- Morbidität:
 - FVC / Lungenfunktion
 - Atemnot
 - Husten
 - Endpunkte zur Erfassung der SSc-ILD-bezogenen Morbidität
- Lebensqualität
 - krankheitsspezifische Lebensqualität
 - generische gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

Studientypen und Studiendauer

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

Die SSc-ILD ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, welche einer entsprechend langfristig angelegten Therapie bedarf. Um Aussagen zu langfristigen Effekten über nutzenbewertungs-relevante Endpunkte treffen zu können, ist daher eine gewisse Mindeststudiendauer vorauszusetzen.

Seitens der European Medicines Agency (EMA) liegen derzeit keine Empfehlungen zur Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet SSc-ILD vor.

In zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet chronisch progredient verlaufender ILD wurden seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen und vom G-BA im Beschluss berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a; IQWiG, 2019).

Entsprechend werden im vorliegenden Dossier RCT mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen.

Publikationstyp

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Nachfolgend werden diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, anhand von Einschlusskriterien charakterisiert. Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020).

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Nintedanib

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
Patientenpopulation	<p>Erwachsene Patienten mit SSc-ILD</p> <p><u>Begründung:</u> Entspricht der Patientenpopulation, für die Nintedanib im Anwendungsgebiet SSc-ILD zugelassen ist.</p>	<p>Patienten mit ausschließlich abweichenden Erkrankungen</p> <p>Kinder und Jugendliche <18 Jahre</p>	A1
Intervention	<p>Behandlung mit Nintedanib (Ofev[®]) gemäß Fachinformation</p> <p><u>Begründung:</u> Intervention gemäß Zulassungsstatus von Nintedanib (Ofev[®]) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a)</p>	<p>Studien ohne Behandlungsarm mit Nintedanib</p> <p>Studienarme mit anderen als den zugelassenen Therapie- und Dosierungsschemata für Nintedanib</p>	A2
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • BSC • Placebo (+ BSC)^a <p><u>Begründung:</u> Vom G-BA für das Anwendungsgebiet der IPF und anderer progredient verlaufender Formen interstitieller Lungenerkrankungen bestimmte zVT (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016)</p>	<p>Abweichende Vergleichsarme bzw. Komparatoren</p>	A3
Endpunkte	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Dimensionen wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben - FVC • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> - FVC / Lungenfunktion - Atemnot - Husten - Endpunkte zur Erfassung der SSc-ILD-bezogenen Morbidität • Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> - krankheitsspezifische Lebensqualität - generische gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen <p><u>Begründung:</u> Gemäß § 2 Abs. 3 i.V.m. § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-Nutzen V wird der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der</p>	<p>Kein relevanter Endpunkt aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet</p>	A4

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
	Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010).		
Studientypen	RCT <u>Begründung:</u> Bei der Prüfung von Interventions- effekten wird „der höchste Evidenzgrad RCT und systematischen Übersichten von RCT zugeordnet“ (IQWiG, 2017).	Nicht-randomisierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien etc.)	A5
Studiendauer	Studien mit einer Behandlungsdauer von ≥24 Wochen <u>Begründung:</u> In zurückliegenden Verfahren im Anwendungsgebiet IPF hat das IQWiG für die Ableitung des Zusatznutzens Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Aufgrund der ähnlichen Symptomatik und Chronizität der IPF wird dieses Kriterium auf das Anwendungsgebiet SSc-ILD übertragen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a; IQWiG, 2019).	Studien mit einer Behandlungsdauer von <24 Wochen	A6
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern <u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzel Fall geprüft.	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts) ^b Mehrfachpublikationen Studienregistereinträge oder Studienergebnis- datenbankeinträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7

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

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

Auf diese Weise gefundene Registereinträge wurden zuvor mit der Studienregistersuche abgeglichen.

AM-Nutzen V: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (idiopathische Lungenfibrose); PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Ziel der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist es, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nintedanib (Ofev[®]) im Anwendungsgebiet SSc-ILD zu identifizieren, die einen Vergleich von Nintedanib zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erlauben.

Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Der Informationsstand bezieht sich auf den 02.06.2020. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für die Suche wurde die Plattform Ovid verwendet. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

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

Die Studien wurden nach den in Tabelle 4-2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand erst auf Volltextbasis statt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation relevanter Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Nintedanib wurden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben folgende Register durchsucht:

- ClinicalTrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Registersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

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

- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
- Suchportal der EMA

Der Informationsstand bezieht sich auf den 02.06.2020.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Nutzenbewertung von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC liegt eine direkt vergleichende Studie vor. Ein indirekter Vergleich ist somit nicht notwendig. Auf der Website des G-BA wurde deshalb nach dem Wirkstoff „Nintedanib“ bzw. dem Handelsnamen „Ofev“ sowie nach Ergebnissen zu Studien gesucht, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche oder in der Studienregistersuche identifiziert und als nutzenbewertungsrelevant eingestuft wurden. Der Informationsstand bezieht sich auf den 02.06.2020.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien hinsichtlich ihrer Aussagekraft wurde gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienberichten vorgenommen. Sie erfolgte zunächst endpunktübergreifend auf Studienebene, anschließend für jeden patientenrelevanten Endpunkt und gegebenenfalls für jede Operationalisierung separat.

Es wurden die folgenden endpunktübergreifenden (A) und endpunktspezifischen (B) Aspekte systematisch extrahiert und bewertet (Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für RCT zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Bei niedrigem Verzerrungspotenzial kann mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Bei hohem Verzerrungspotenzial kann eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020).

Zur Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als „hoch“ bewertet.

Die Einstufung „hoch“ für das Verzerrungspotenzial eines Endpunktergebnisses führte nicht zum Ausschluss der Daten, sondern diente zur Einschätzung der Aussagekraft der Ergebnisse zum betreffenden Endpunkt. Unter „sonstige Aspekte“ wurden z. B. relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der Studienunterlagen oder zwischen den Studienunterlagen oder die Anwendung inadäquater statistischer Verfahren bewertet. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen (Anhang 4-F).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgte bei der eingeschlossenen RCT entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützte sich neben der Checkliste zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items. Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Endpunkte mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie waren die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus wurden

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und in der Analyse berücksichtigten Studienteilnehmer gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Studienteilnehmern nach der Randomisierung wurden transparent und nachvollziehbar beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen historischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14) (Moher et al., 2010; Schulz et al., 2010).

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

Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Patientencharakteristika

Die Charakterisierung der relevanten Population für die eingeschlossene Studie erfolgte separat für die einzelnen Behandlungsarme. Für die Beschreibung der relevanten Population und die Verteilung prognostischer Faktoren wurden die folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Faktoren berücksichtigt (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Charakterisierung der relevanten Population für die eingeschlossene Studie

SENSCIS
Demografie
<ul style="list-style-type: none"> • Alter (als stetige und kategoriale Variable; <65 Jahre, ≥65 Jahre)
<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich, weiblich)
<ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht (kg)
<ul style="list-style-type: none"> • Körpermassenindex (BMI) (kg/m²)
<ul style="list-style-type: none"> • Abstammung (weiß, asiatisch, schwarz/Afro-amerikanisch, Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaii oder anderer pazifischer Inseln, multiple Abstammung)
<ul style="list-style-type: none"> • Region (Europa, Kanada und USA, Asien, Rest der Welt)
Krankheitsspezifische Charakteristika
<ul style="list-style-type: none"> • Zeit seit SSc-ILD-Diagnose (Jahre)
<ul style="list-style-type: none"> • Zeit seit erstem non-Raynaud-Symptom (Jahre)
<ul style="list-style-type: none"> • SSc-Subtyp (diffus-kutan, limitiert-kutan)
<ul style="list-style-type: none"> • Ausmaß der Lungenfibrosierung (%)
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-Topoisomerase Antikörper (ATA)-Status (positiv, negativ)
<ul style="list-style-type: none"> • MMF-Therapie (ja, nein)
<ul style="list-style-type: none"> • Ausgangswerte einiger Wirksamkeitsparameter: <ul style="list-style-type: none"> – FVC-Ausgangswert (ml und % des Sollwertes) – Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) (% des Sollwertes) – St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)-Gesamtscore (Punkte) – Modified Rodnan Skin Score (mRSS) (Punkte) – Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Dyspnoe
<p>ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; BMI: Body-Mass-Index (Körpermassenindex); DL_{CO}: Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität), EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala); FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; mRSS: Modified Rodnan Skin Score (Modifizierter Rodnan Haut Score); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire, SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)</p>

Die Charakterisierung der Population wird in Tabelle 4-12 dargestellt. Eine Gegenüberstellung der Anzahl der Studienabbrecher in den Behandlungsarmen und der medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer findet sich in Tabelle 4-13.

Die Patientenflüsse der berücksichtigten Studie wurden in Flow-Charts dargestellt (Abbildung 42), die die Verteilung der Studienteilnehmer auf die Behandlungsgruppen sowie deren Gründe für einen ggf. vorzeitigen Studienabbruch enthält.

Endpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die in Tabelle 4-4 genannten Endpunkte herangezogen:

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

Endpunkt	52 Wochen	Gesamtstudiodauer
Mortalität		
Tod		
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	nein	ja
FVC als Surrogat für Mortalität		
Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)	ja	ja
Absolute FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)	ja	nein
Absolute FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)	ja	nein
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)	nein	ja
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)	nein	ja
Morbidität		
SSc-ILD-bezogene Morbidität		
FVC als unmittelbar patientenrelevante Morbidität ja		
<i>Operationalisierungen des Endpunktes s. Mortalität</i>		
FACIT-Dyspnoe		
Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores	ja	ja
Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores	ja	ja
SSc-bezogene Morbidität		
mRSS		
Veränderung des mRSS	ja	ja
Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte	ja	nein
Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte	nein	ja
Digitale Ulzerationen		
Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen	ja	ja
HAQ-DI		
Veränderung des HAQ-DI-Scores	ja	ja
SHAQ VAS		
Veränderung der SHAQ VAS-Domänenscores	ja	ja
CRISS		
CRISS-Response	ja	nein

Endpunkt	52 Wochen	Gesamtstudiendauer
Gesundheitsbezogene Lebensqualität / allgemeiner Gesundheitszustand		
SGRQ		
Veränderung des SGRQ-Gesamtscores	ja	ja
Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte	ja	nein
European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level (EQ-5D-5L)		
Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores	ja	ja
Allgemeiner Gesundheitszustand – Gesamteindruck des Patienten		
Veränderung des Patient Global VAS-Scores	ja	ja
Allgemeiner Gesundheitszustand – Gesamteindruck des Arztes		
Veränderung des Physician Global VAS-Scores	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Gesamtrate UE	ja	ja
Gesamtrate SUE	ja	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)	ja	ja
Präspezifizierte UE und UE nach SOC, PT		
UE von besonderem Interesse (AESI)	ja	ja
Safety Topics	ja	ja
Diarrhö differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad: ≥ 3 ; < 3) ^a	ja	ja
UE nach SOC und PT (UE, SUE) ^b	ja	ja
<p>a: ausschließlich das Ereignis Diarrhö (MedDRA PT) wurde nach CTCAE-Schweregrad erhoben b: Auswertungen nach SOC und PT gemäß MedDRA Version 21.1 für UE, die bei mindestens 10 Patienten (und bei mindestens 1% der Patienten) in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CRIS: Combined Response Index in Systemic Sclerosis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); mRSS: Modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score); PT: Preferred Term; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose), SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose), SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)</p>		

Die Darstellung der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte einschließlich der Beschreibung der Operationalisierung und des Verzerrungspotenzials erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3. Alle Auswertungen zu UE sind in Anhang 4-G hinterlegt. Zusätzlich werden die Ergebnisse zu den Gesamtraten sowie die statistisch signifikanten Ergebnisse der Auswertungen zu präspezifizierten UE und der UE-Auswertungen nach SOC und PT in Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Im Folgenden werden die Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz bzw. Validität bewertet:

Mortalität

Die Verlängerung des Überlebens gehört gemäß der AM-NutzenV zu den zentralen betrachteten und patientenrelevanten Nutzendimensionen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (§ 2 Abs. 3 AM-NutzenV; (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Die SSc-ILD ist eine schwerwiegende Erkrankung, die mit einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung einhergeht (Rubio-Rivas et al., 2014). Somit ist die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ein wichtiges patientenrelevantes Therapieziel. Aufgrund der eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit ist der Überlebensstatus auch im Fall des vorzeitigen Studienabbruchs eines Patienten in der Regel zu späteren Zeitpunkten noch zweifelsfrei feststellbar.

Effekte der Behandlung mit Nintedanib auf die Mortalität wurden unmittelbar durch den Endpunkt *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* sowie indirekt durch die Surrogatendpunkte *jährliche FVC-Abnahme* und *absolute FVC-Abnahme um >5% bzw. um >10% (% des Sollwertes)* erfasst und bewertet.

Zeit bis zum Tod

Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache

Die *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* wurde präspezifiziert über die gesamte Studiendauer erhoben und als die Zeit von Randomisierung bis zum Todeszeitpunkt eines Patienten definiert. Überlebende Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes zensiert. Für diesen Endpunkt wurden tabellarisch die Anzahl der Patienten unter Risiko sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis angegeben. Aufgrund der niedrigen Ereignisrate konnte keine mediane Überlebenszeit angegeben werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde anhand des Kaplan-Meier Schätzers über die Zeit grafisch dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungseffekte wurde das Hazard-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall (KI) basierend auf Cox-Regression geschätzt und der p-Wert mittels Wald-Test berechnet (stratifiziert nach Anti-Topoisomerase Antikörper [ATA]-Status).

Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Die Spirometrie, d. h. die Messung von Atemvolumina und Atemflußstärken, dient dem Arzt bei Lungenerkrankungen initial der Diagnostik und kann u. a. eine Restriktion erkennbar machen, später fungiert sie als objektivierbare Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle (Criée et al., 2015). Die FVC ist das Lungenvolumen, das nach maximaler Einatmung forciert ausgeatmet werden kann.

Im Anwendungsgebiet SSc-ILD stellt die FVC seit dem Jahr 2010 den am häufigsten verwendeten Endpunkt in klinischen Studien dar (Caron et al., 2018). Die Arbeitsgruppe zu Kollagenosen-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen (CTD-ILD, zu denen auch die SSc-ILD gehört) der unabhängigen Initiative Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT), die sich seit über einem Jahrzehnt mit der Wahl geeigneter Wirksamkeitsparameter im Design von Studien zu CTD-ILD beschäftigt, führt die FVC als einen der

wenigen vollständig validierten Endpunkte im Anwendungsgebiet und als geeignet zum Einsatz in klinischen Studien bei SSc mit Lungenbeteiligung (Merkel et al., 2003). Dabei erfüllt die FVC alle von der OMERACT aufgeführten Kriterien wie Augenscheinvalidität, Inhaltsvalidität, Kriteriumsvalidität, Diskriminanzvalidität und Konstruktvalidität.

Ziel einer ebenfalls von OMERACT initiierten Delphi-Studie, an welcher über 248 Experten aus dem Bereich CTD-ILD teilgenommen hatten, war, Konsens über die Eignung von Wirksamkeitsparametern im Setting einer hypothetischen RCT mit einer Studiendauer von einem Jahr an Patienten mit CTD-ILD oder IPF zu finden. Unter Einbeziehen von Patientenpräferenzen wählten die Experten in einem 4-stufigen Auswahlprozess aus mehr als 6.700 ursprünglich eingebrachten Items, mit 100%iger Akzeptanz die FVC als das am besten geeignete Messinstrument für Studien im Anwendungsgebiet CTD-ILD (Saketkoo et al., 2014).

Eine weitere Delphi-Studie aus einem Panel aus 27 europäischen Experten, sieht die FVC zum Ausgangswert sowie die Abnahme der FVC im Krankheitsverlauf zudem als wichtiges diagnostisches Element zum Erfassen der Krankheitsprogression (Hoffmann-Vold et al., 2020).

Als Gründe für diese deutliche Präferenz ist unter anderem die vergleichbar hohe Spezifität zu nennen (Wells et al., 2008; Khanna et al., 2010; Saketkoo et al., 2014). Die Autoren führen aus, dass bei CTD-ILD eine Reihe von Krankheitsbildern, wie pulmonale arterielle Hypertension auftreten kann, die die Messwerte z. B. der DL_{CO} beeinflussen können. Sie geben an, dass die FVC im Anwendungsgebiet CTD-ILD den Beitrag der Progression der interstitiellen Lungenerkrankung an der gesamten Krankheitssituation am sensitivsten und verlässlichsten wiedergeben kann (Saketkoo et al., 2014). Zudem weist die FVC im Vergleich zur DL_{CO} eine höhere Reproduzierbarkeit auf (Wells et al., 2008) und ist kostengünstig und nichtinvasiv zu messen. Im Vergleich zur hochauflösenden Computer-Tomografie (HRCT) weist die FVC zudem keine Strahlenexposition für die Patienten auf.

Forcierte Vitalkapazität (FVC) als Surrogat für Mortalität

Die SSc-ILD ist eine schwerwiegende Erkrankung, bei der es aufgrund der zunehmenden Fibrosierung der Lunge zu einem fortschreitenden Lungenfunktionsverlust kommt. Die Beteiligung der Lunge, und dabei insbesondere das Auftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung, stellt die häufigste Todesursache für Patienten mit SSc dar (Tyndall et al., 2010). Dabei sind die Veränderungen des Lungengewebes und der daraus resultierende Verlust der Lungenfunktion prädiktiv für die Sterblichkeit (Goh et al., 2017). Da die Vernarbungsprozesse bei der SSc-ILD gegenwärtig unumkehrbar sind, ist ein zentrales Therapieziel, den fibrotischen Umbau des Lungengewebes frühzeitig zu verringern und damit Lungenfunktionsverlust zu verlangsamen und folglich das Mortalitätsrisiko zu reduzieren.

Eine ausführliche Beschreibung der FVC als Surrogatendpunkt für Mortalität erfolgt in Abschnitt 4.5.4.

In einer Untersuchung von du Bois et al. (du Bois et al., 2011) fanden sich statistisch signifikante Korrelationen zwischen kategorialer FVC-Abnahme und Mortalität, die ein

zweifach erhöhtes Risiko der 1-Jahresmortalität bei 5%-10% FVC-Abnahme bzw. ein fast 5-fach erhöhtes Risiko der 1-Jahresmortalität bei $\geq 10\%$ FVC-Abnahme zeigten (FVC-Abnahme 5%-10%: HR [95%-KI]: 2,14 [1,43; 3,20], $p < 0,001$; FVC-Abnahme $\geq 10\%$: HR [95%-KI]: 4,78 [3,12; 7,33], $p < 0,001$). Hieraus resultiert die Ableitung eines klinisch relevanten Schwellenwertes des Lungenfunktionsverlusts von 5% bzw. bei konservativer Beurteilung von 10% des FVC-Sollwerts, die beide im deutschen Versorgungskontext etabliert sind (Behr et al., 2015). Aus Konsistenzgründen wurden in der vorliegenden Studien SENSIS ebenfalls die MCID von 5% und 10% angewandt.

In der Studie SENSIS war die *jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)* über 52 Wochen der primäre Studienendpunkt.

Jährliche FVC-Abnahme

Die Bestimmung der FVC erfolgte mittels Spirometrie unter Einhaltung der Kriterien der American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) (Miller et al., 2005).

Die *jährliche FVC-Abnahme* wurde mittels Random Intercept- und Random Slope-Modell (Restricted Maximum Likelihood [REML]-Schätzung) unter Berücksichtigung aller vorhandenen Messwerte bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende (inklusive der FVC-Werte nach Behandlungsabbruch) berechnet. Das Modell schließt die festen Effekte für Behandlung, ATA-Status, Geschlecht, Größe, Alter und Ausgangswert der FVC (ml) sowie die Interaktionsterme Ausgangswert \times Zeit und Behandlung \times Zeit und die zufälligen Effekte (patientenspezifischer Intercept und Zeiteffekt) ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde für die Modellierung des „within-patient errors“ verwendet. Die entsprechenden Adjustierungsvariablen finden sich auch in den Ergebnistabellen des Abschnitts 4.3.1 als Fußnoten. Insbesondere berücksichtigt dieses Modell auch Daten von Patienten mit fehlenden Messungen. Die Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten sowie die beobachteten Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) zu Studienbeginn und Studienende (Woche 52) bzw. zum Ende der kontrollierten Phase wurden tabellarisch dargestellt. Weiterhin zeigt die Tabelle die auf dem Random Intercept- und Random Slope-Modell basierende Veränderung der FVC von Studienbeginn bis Ende des Auswertungszeitraumes als adjustierte Mittelwertdifferenz (MWD) mit Standardfehler (SE) und den daraus resultierenden Behandlungseffekt ebenfalls als adjustierte MWD mit SE zwischen den Behandlungsgruppen mit 95%-KI und p-Wert.

Absolute FVC-Abnahme um $>5\%$ / $>10\%$ (% des Sollwertes)

In dieser präspezifizierten Analyse wurde die Wahrscheinlichkeit einer Reduktion in der FVC (% des Sollwertes) zwischen Studienbeginn und Woche 52 um mehr als 5% bzw. 10% absolut (d. h. um 5 bzw. 10 Prozentpunkte) zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser präspezifiziert mittels Non-Responder Imputation (NRI) sowie post-hoc mittels der Worst Observation Carried Forward (WOFCF) - Methode ersetzt. Berechnet wurden Odds Ratios (OR) und dazugehörige 95%-Konfidenzintervalle (Wilson-Intervalle). Getestet wurde der Zusammenhang mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert für ATA-Status.

Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)

Für die post-hoc-Auswertung über die Gesamtstudiendauer wurden Time-To-Event-Analysen (Cox-Modell analog zur Analyse Zeit bis zum Tod) zur Schätzung des Hazard-Ratios durchgeführt. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreicht haben, wurden dabei zum Zeitpunkt, an dem der zugrundeliegende Wirksamkeitsendpunkt zuletzt erhoben wurde, zensiert. Patienten, die vor dem Eintreten einer absoluten FVC-Abnahme um $\geq 5\%$ / $\geq 10\%$ (% des Sollwertes) verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne FVC-Messung zu Studienbeginn bzw. ohne eine Messung nach Studienbeginn wurden zu Tag 1 zensiert.

Morbidität

Die Morbidität im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustands oder einer Verkürzung der Krankheitsdauer gehört gemäß der AM-NutzenV zu den zentralen betrachteten und patientenrelevanten Nutzendimensionen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Die SSc und die SSc-ILD gehen mit einer erheblichen Beeinträchtigung des Gesundheitszustands einher, die durch die alltäglich vom Patienten verspürten Symptome und Beschwerden direkt wahrgenommen wird. Die Krankheitssymptome belasten den Patienten auf physischer und psychischer Ebene, und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Beeinträchtigung durch Symptome wurde u. a. mithilfe von Fragebogeninstrumenten erfasst, die die Auswirkungen der Symptomintensität abbilden.

In der Zulassungsstudie SENSICIS wurde neben der indikationsspezifischen Morbidität im Anwendungsgebiet der SSc-ILD auch die Morbidität der Grunderkrankung SSc explorativ untersucht, um im Rahmen der Studie zusätzlich Erfahrungen über die mögliche Wirksamkeit von Nintedanib als spezifischer antifibrotischer Therapie bei der SSc als systemischer fibrotischer Erkrankung zu sammeln. Im vorliegenden Dossier werden daher neben den Endpunkten und Ergebnissen zur bewertungsrelevanten indikationsspezifischen Morbidität im Anwendungsgebiet der SSc-ILD auch die Endpunkte und Ergebnisse der Grunderkrankungsbezogenen Morbidität dargestellt.

SSc-ILD-bezogene Morbidität

Zur Untersuchung der im vorliegenden Anwendungsgebiet der SSc-ILD unmittelbar patientenrelevanten Morbidität wurden in den bewertungsrelevanten Studien SENSICIS und INBUILD die im Folgenden beschriebenen Endpunkte untersucht.

Forcierte Vitalkapazität (FVC) als unmittelbar patientenrelevante Morbidität

Die SSc-ILD ist eine restriktive Lungenerkrankung, bei der die Entfaltung der Lunge durch die krankheitstypischen Lungenparenchymveränderungen behindert ist. Dadurch können die Patienten weniger Luft einatmen. Im Krankheitsverlauf kommt es zu einer fortschreitenden Abnahme des Lungenvolumens, was vom Patienten eine erhöhte Atemanstrengung erfordert, um noch genügend Luft zu bekommen. Der Patient spürt dies unmittelbar als (Belastungs-)

Dyspnoe, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und Müdigkeit (Carvajalino et al., 2018; Xanthouli et al., 2018; Molgat-Seon et al., 2019).

Daher ist der Lungenvolumenverlust, gemessen als FVC, unmittelbar patientenrelevant.

Dies zeigt sich auch in konsistenten Ergebnissen aus mehreren Studien, die einen Zusammenhang zwischen FVC und der anderen patientenrelevanten Endpunkten zur Erhebung der Symptomlast von Patienten mit SSc und SSc-ILD untersuchen.

Auf der Grundlage der Studiendaten der beiden RCT Scleroderma Lung Study (SLS) I und II wurden von Kafaja et al. MCID für klinisch relevante Veränderungen der FVC ermittelt. Es wurden die über einen Studienzeitraum von 12 Monaten erfassten Daten zu FVC, Dyspnoe und Gesundheitszustand von 300 Patienten mit SSc-ILD verwendet. In Bezug auf die atemungsbezogene Morbidität wurde eine klinisch relevante Verbesserung der Dyspnoe für eine FVC-Zunahme (% des Sollwertes) von $>5,3\%$ ermittelt; eine klinisch relevante Verschlechterung der Dyspnoe für eine FVC-Abnahme (% des Sollwertes) von $>3\%$. Als Anker wurde hierbei der Transition Dyspnoe Index (TDI) herangezogen (Korrelationskoeffizient 0,43, $p < 0,01$) und eine MCID des TDI von $\geq 1,5$ Punkten für Verbesserung bzw. von $\leq 1,5$ Punkten für Verschlechterung zugrundegelegt (Kafaja et al., 2018). Ähnliche MCID zur FVC sind über ankerbasierte Analysen mittels Gesundheitszustand im Bereich der IPF berechnet worden (du Bois et al., 2011).

In einer longitudinalen Untersuchung an 1636 SSc-Patienten der *Australian Scleroderma Cohort Study* wurde der Zusammenhang aus patientenberichteten Symptomen und objektiv gemessenen Parametern analysiert (Ross et al., 2019). Patienten, bei denen im Laufe der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 4 Jahren eine neu aufgetretene SSc-ILD diagnostiziert wurde (HRCT gesichert), wurden bezüglich ihrer respiratorischen Symptome/Parameter untersucht. Hierbei zeigte sich, dass ein Zusammenhang zwischen vermehrter Dyspnoe und einem FVC-Verlust beobachtet werden konnte. Bei den in diese Analyse einbezogenen 214 Patienten war die Wahrscheinlichkeit statistisch signifikant um mehr als das Doppelte erhöht, bei vermehrter Luftnot einen FVC-Verlust von $>10\%$ nachzuweisen (OR [95%-KI]: 2,12 [1,70-2,65]; $p < 0,01$).

Darüber hinaus lassen sich auch die direkten positiven Auswirkungen des Erhalts der Lungenkapazität auf die vom Patienten wahrgenommene Krankheitssituation nachweisen. So wurde in einer Studie an 190 Patienten mit SSc-ILD der Beitrag der FVC zur vom Patienten wahrgenommenen Dyspnoe untersucht (Baron et al., 2008). Dabei zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der unter den Patienten gemessenen FVC und dem Ausmaß der Wahrnehmung der Dyspnoe ($p < 0,001$). Die Studie zeigt zudem eine Korrelation der FVC mit dem Stanford Health Assessment Questionnaire, den physischen Komponenten des SF-36 sowie dem WHO Disability Assessment Schedule II (WHODAS II) auf. Die Autoren um Lari et al. zeigen zudem eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der FVC und der Lebensqualität gemessen anhand des COPD Assessment Tests (Lari M. et al., 2014).

Da nicht nur die Dyspnoe, sondern auch die reduzierte körperliche Belastbarkeit bei SSc-ILD ein wesentliches Symptom darstellt, untersuchten Andrade et al. in einer Querschnittsstudie, inwiefern bei SSc-ILD-Patienten die körperliche Belastbarkeit in einem Zusammenhang mit

der FVC steht (Andrade et al., 2019). Hierbei wurde die körperliche Belastbarkeit anhand des 6-Minuten-Gehtests bei 20 SSc-ILD-Patienten mit weiteren respiratorischen Parametern (u. a. FVC) in Kontext gesetzt und mit 20 gesunden Kontrollprobanden abgeglichen. Hier zeigte, dass die SSc-ILD-Patienten statistisch signifikant schlechtere Werte im 6-Minuten-Gehtest und in den respiratorischen Parametern aufwiesen, als die gesunde Kontrollgruppe. Zudem korrelierte die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit der SSc-ILD-Patienten statistisch signifikant mit dem FVC-Sollwert in % ($r=0,466$, $p=0,008$).

Die hier zusammengeführten Beobachtungen zeigen, dass eine FVC-Reduktion als Zunahme von Dyspnoe und Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit für SSc-ILD-Patienten klinisch spürbar ist.

Die Verringerung des Lungenvolumens stellt neben der Surrogatbeziehung zur Mortalität, der prognostischen Bedeutung und der Relevanz im Hinblick auf die Therapiesteuerung auch eine unmittelbar patientenrelevante atemungsbezogene Morbidität bei Patienten mit SSc-ILD dar. Die Messung der FVC als Endpunkt in den Studien SENSICIS bildet daher den gemeinsamen Nenner zwischen einem funktionell messbaren Organparameter und der Erfassung des Lungenvolumens als symptombestimmende Vitalfunktion des Patienten. Sie ist somit als eigenständiges Morbiditätsmerkmal zu beurteilen.

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnoe (FACIT-Dyspnoe)

Der FACIT-Dyspnoe ist ein durch den Patienten selbst ausgefüllter Fragebogen, der die Dyspnoe-assoziierte Lebensqualität im Verlauf der letzten sieben Tage erfasst. Der Fragebogen wurde ursprünglich für das Anwendungsgebiet Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) entwickelt und umfasst in der Kurzform zwei Teile bestehend aus jeweils zehn Items zu Alltagsaktivitäten (Choi et al., 2011; Yount et al., 2011). In Teil 1 bewerten die Patienten dabei den Grad der Atemnot beim Ausführen von zehn Alltagsaktivitäten (Schweregrad der Dyspnoe), aus dem der FACIT-Dyspnoe-Score errechnet wird. Das Ausfüllen des ersten Teils des Fragebogens erfolgt anhand einer 4-Punkt-Likert-Skala (0=keine Atemnot, 1=leichte Atemnot, 2=mäßige Atemnot, 3=schwere Atemnot). In Teil 2, aus dem der FACIT-Funktionseinschränkungen-Score errechnet wird, berichten die Patienten über die Schwierigkeit bei der Bewältigung dieser Alltagsaktivitäten aufgrund ihrer Atemnot (funktionelle Einschränkung). Das Ausfüllen des zweiten Teils des Fragebogens erfolgt anhand einer 4-Punkt-Likert-Skala (0=keine Schwierigkeiten, 1=leichte Schwierigkeiten, 2=einige Schwierigkeiten, 3=große Schwierigkeiten).

Die Berechnung findet separat für Teil 1 und Teil 2 statt. Die Bildung eines Gesamtscores aus den beiden Teilen ist nicht vorgesehen. Für jeden Teil des Fragebogens ergeben sich für jede der zehn Fragen jeweils 0 bis 3 Punkte. Die resultierende Summe aller beantworteten Fragen wird mit zehn multipliziert und durch die Anzahl der beantworteten Fragen geteilt. Dies ergibt einen Rohwert von 0 bis 30 Punkten, der entsprechend der FACIT-Dyspnoe Scale Short Form Scoring Guideline in einen Skalenwert konvertiert wird (FACIT, 2015). Für den FACIT-Dyspnoe Atemnot-Score ergeben sich so Werte von 27,7 bis 75,9 Punkte; für den FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Score Werte von 29,7 bis 76,7 Punkte. Ein höherer Gesamtscore steht für eine stärkere Atemnot bzw. für eine stärkere Beeinträchtigung.

Für den FACIT-Dyspnoe liegen zwei Studien zur Validierung bzw. longitudinalen Evaluation im Anwendungsgebiet SSc vor, im Zuge derer für den Fragebogen gute Messeigenschaften nachgewiesen werden konnten. Die Autoren sehen im FACIT-Dyspnoe ein valides Messinstrument zur Bestimmung der Lebensqualität im Anwendungsgebiet SSc (Hinchcliff et al., 2011; Hinchcliff et al., 2015). Für den FACIT-Dyspnoe wurde bislang weder in der SSc noch im Anwendungsgebiet der SSc-ILD eine MCID beschrieben.

Veränderung des FACIT-Dyspnoe-Scores

Die *Veränderung des FACIT-Dyspnoe-Scores* (Teil 1) wurde präspezifiziert als absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erhoben und analog zur Analyse der *Veränderung des mRSS* ausgewertet.

Veränderung des FACIT-Funktionseinschränkungen-Scores

Im Rahmen der SENCIS Studie erfolgte die Auswertung des *FACIT-Funktionseinschränkungen-Scores* (Teil 2) deskriptiv. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Analyse analog zur Berechnung der *Veränderung des mRSS* durchgeführt.

SSc-bezogene Morbidität

Modified Rodnan Skin Score (mRSS)

Der mRSS ist ein anerkanntes Instrument zur Messung der Hautdicke bei Patienten mit SSc. Zudem ist er ein Maß für die Hautbeteiligung und wird in vielen klinischen Studien als primärer oder sekundärer Endpunkt verwendet, da er praktikabel, zuverlässig, valide und sensibel gegenüber Veränderungen ist (Khanna et al., 2017). Zu berücksichtigen bleibt jedoch, dass der mRSS eine interindividuelle Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern besitzt und daher eine mögliche subjektive Beurteilung der Hautdicke einfließen kann und dadurch eine Veränderung von Untersuchungsergebnissen möglich ist.

Bei Patienten mit dcSSc gilt die Messung der Hautdicke als Surrogat für die Krankheitsaktivität und -schwere sowie für Mortalität (Khanna et al., 2017). In frühen Stadien der dcSSc, die sich meist in den ersten 12-18 Monaten der Erkrankung abspielen, ist eine Verdickung der Haut mit einem ersten Auftreten oder einer Verschlimmerung der Organbeteiligung assoziiert (Steen & Medsger, 2001; Shand et al., 2007; Khanna et al., 2017). Eine Verbesserung der Hautverdickung wurde mit einem längeren Überleben in Zusammenhang gebracht (Steen & Medsger, 2001).

Khanna et al. berichten von patientenbasierten MCID, die auf einen Schwellenwert für eine Verbesserung von 3 bis 4 Punkten bei SSc-Patienten bzw. 5 Punkten bei Patienten mit dcSSc hinweisen (Khanna et al., 2019) und die von Amjadi et al. bei dcSSc-Patienten angewendete MCID bestätigen (Amjadi et al., 2009).

Um den mRSS zu erheben, werden mithilfe klinischer Palpation 17 definierte Körperareale (Gesicht, Brustbereich, Abdomen, sowie jeweils links- und rechtsseitig Finger, Oberarme, Unterarme, Oberschenkel, Unterschenkel, Rückseite der Hände und Füße) standardisiert

abgetastet und anhand des Schweregrades auf einer 4 Punkte-Skala eingeteilt (Khanna et al., 2019):

- 0=normale Dicke,
- 1=schwache Hautverdickung,
- 2=mäßige Hautverdickung oder
- 3=schwerwiegende Hautverdickung.

Dabei bedeutet eine schwerwiegende Hautverdickung in einem der 17 Körperareale, dass es unmöglich ist, bei Palpation eine Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger des Untersuchers zu erzeugen. Es ergibt sich ein Gesamtscore von 0 bis 51 Punkten, wobei ein hoher Gesamtscore einer stärkeren Hautverdickung entspricht (Khanna et al., 2017).

Bei Patienten mit lcSSc ist eine Hautverdickung distal von Ellbogen und Knien sowie u. U. im Gesicht lokalisiert. Patienten mit dcSSc weisen meist distal und proximal von Ellbogen und Knien eine Hautverdickung auf, die sich über den gesamten Körper ausbreiten kann. Aufgrund der unterschiedlichen Lokalisation der Hautbeteiligungen zeigen sich zwischen Patienten mit dcSSc und lcSSc per se Punktunterschiede im mRSS, wobei hier Patienten mit dcSSc häufig höhere Werte aufweisen. Generell besteht im Krankheitsverlauf der dcSSc eine Tendenz zur Hautverdickung in früheren Phasen der Erkrankung, welche in späteren Phasen wieder abnimmt und die Haut in eine atrophe Phase übergeht (Khanna et al., 2017). Diese mit dem natürlichen Krankheitsverlauf assoziierte Dynamik der Hautveränderung kann bei Durchführung einer Studie in Abhängigkeit der Dauer der bestehenden Erkrankung die Ergebnisse beeinflussen.

In der SENCIS Studie wurden sowohl Patienten mit dcSSc (51,9%) als auch Patienten mit lcSSc (48,1%) eingeschlossen. Der Median für das Auftreten von nicht-Raynaud-Symptomen zu Studienbeginn lag bei 3,41 Jahren.

Veränderung des mRSS

Die *Veränderung des mRSS* wurde präspezifiziert als absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit einem Mixed Effects Model for Repeated Measures (MMRM) (mittels REML-Schätzung) unter Berücksichtigung aller vorhandenen Messwerte bis Woche 52 berechnet. Im statistischen Modell waren die Interaktionsterme *Behandlung*×*Visite* und *Ausgangswert*×*Visite* vorgesehen. *Visite* wurde dabei als „repeated measure“ modelliert. Als bekannter Prädiktor war zudem die Stratifizierungsvariable (ATA-Status) im Modell eingeschlossen. Die entsprechenden Adjustierungsvariablen finden sich auch in den Ergebnistabellen des Abschnitts 4.3.1 als Fußnoten. Insbesondere berücksichtigt dieses Modell auch Daten von Patienten mit fehlenden Messungen. Die Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten sowie die beobachteten MW mit SD zu Studienbeginn und -ende wurden tabellarisch dargestellt. Weiterhin zeigt die Tabelle die auf dem MMRM basierende *Veränderung des mRSS* über den Auswertungszeitraum pro Behandlungsgruppe als adjustierte MWD mit SE und den daraus resultierenden Behandlungseffekt ebenfalls als adjustierte MWD mit SE zwischen den Behandlungsgruppen mit 95%-KI und p-Wert.

Für die post-hoc-Auswertung über die Gesamtstudiendauer wurde die gleiche Methode angewendet.

Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte

Als ein Patient mit einer Verschlechterung des mRSS wurde in der Studie a priori ein Patient definiert, dessen mRSS zu Woche 52 gegenüber dem individuellen Messwert zu Studienbeginn absolut um mindestens 5 Punkte angestiegen war, was für eine relevante Progression der Hautfibrose spricht. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser präspezifiziert mittels NRI sowie post-hoc mittels WOCF-Methode ersetzt. Die statistische Analyse der *Verschlechterung des mRSS* wurde analog zur Analyse der *FVC-Abnahme um $>5\%$ bzw. um $>10\%$ (% des Sollwertes)* durchgeführt.

Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte

Für die Auswertung über den längsten Behandlungszeitraum wurden Time-To-Event-Analysen analog zur Analyse der *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um $>5\%$ bzw. um $>10\%$ (% des Sollwertes)* durchgeführt.

Digitale Ulzerationen

Digitale Ulzerationen stellen eine SSc-typische Erscheinungsform vaskulärer Komplikationen dar, die die Patienten belasten und einschränken. Zudem könnte der Wirkmechanismus von Nintedanib theoretisch eine potenzielle Wundheilungsstörung bei SSc-Patienten verursachen oder daran beteiligt sein. Um das Ausmaß der Ulzerationen zu objektivieren, wurde eine Beurteilung durch den Prüfarzt durchgeführt.

Als digitale Ulzeration war dabei ein Hautareal definiert, welches einen Verlust der Integrität der epithelialen Abdeckung sowie einen Verlust eines Teils des Hautgewebes aufwies und auch durch eine Hautkruste gedeckt sein konnte. Es wurden nur solche digitalen Ulzerationen beurteilt, welche distal zu den proximalen Interphalangealgelenken sowie von vaskulärer Herkunft waren. Die Anzahl der digitalen Ulzerationen wurde durch einen Prüfarzt bestimmt. Dabei wurde die Summe aus den neuen digitalen Ulzerationen plus die Anzahl der in früheren Visiten während der Studie bereits erhobenen digitalen Ulzerationen gezählt und als Nettobelastung digitale Ulzerationen bezeichnet (Distler et al., 2019).

Im Anwendungsgebiet der SSc bzw. der SSc-ILD liegt keine Beschreibung einer MCID vor (Nagaraja et al., 2019).

Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen

Die *Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen* wurde aus der Differenz der aktuell erhobenen Ulzerationen abzüglich der Anzahl bei Studienbeginn berechnet.

Der Endpunkt *Digitale Ulzerationen* wurde präspezifiziert als absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erhoben und analog zur Analyse der *Veränderung des mRSS* ausgewertet.

Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI)

Der HAQ-DI ist ein generischer Fragebogen, der körperliche Funktionseinschränkungen erfasst. Er wurde ursprünglich für die rheumatoide Arthritis entwickelt, wird mittlerweile aber in einer Vielzahl anderer Anwendungsgebiete, wie auch für die SSc, herangezogen (Fries et al., 1980; Fries et al., 1982; Bruce & Fries, 2003). Er wird durch den Patienten selbst ausgefüllt und besteht aus 20 Fragen, die in 8 Domänen gruppiert werden (Bruce & Fries, 2003): Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und Allgemeine tägliche Aktivitäten. Der Patient bewertet seine Beeinträchtigung bei unterschiedlichen Aktivitäten hinsichtlich der letzten Woche auf einer 4-Punkte Likert Skala (0 Punkte: ohne Schwierigkeiten, 1 Punkt: mit leichten Schwierigkeiten, 2 Punkte: mit großen Schwierigkeiten, 3 Punkte: konnte ich nicht) (Bruce & Fries, 2003). Innerhalb einer Domäne wird jeweils die höchste berichtete Punktzahl herangezogen. Der Mittelwert aus der Punktzahl der beantworteten Domänen ergibt den Gesamtscore.

Der HAQ-DI ist einer der etabliertesten Fragebögen zur Erfassung des Gesundheitszustands (Pope, 2011). Für ihn liegt eine Vielzahl an Validierungsstudien in unterschiedlichen Anwendungsgebieten, unter anderem in der Indikation SSc, vor und er korreliert mit über 18 weiteren Messinstrumenten zum Gesundheitszustand, wie dem SF-36 oder dem Baseline Mahler's Dyspnea Index (Steen & Medsger, 1997; Bruce & Fries, 2003; Cole et al., 2006; Lumetti et al., 2015).

Da der HAQ-DI direkt die Einschätzung der Patienten zur Funktionseinschränkung abbildet, ist er als patientenrelevant zu betrachten. Auch der G-BA hat den HAQ-DI in der Vergangenheit zur Bestimmung des Zusatznutzens in den Anwendungsgebieten rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018a). Eine Verbesserung im HAQ-DI um 0,10-0,14 Punkte wurde bei dcSSc als klinisch relevanter Schwellenwert mittels ankerbasierter Analyse ermittelt (Khanna et al., 2006). Eine andere Erhebung auf Basis einer Delphi-Umfrage unter Experten aus dem Gebiet der SSc kommt auf einen klinisch relevanten Unterschied von 0,2-0,25 Punkten (Gazi et al., 2007). Eine MCID für das Anwendungsgebiet der SSc-ILD wird nicht berichtet.

Der HAQ-DI ist Bestandteil des SHAQ und des CRISS.

Veränderung des HAQ-DI Scores

Der Endpunkt *HAQ-DI* wurde präspezifiziert als absolute *Veränderung des HAQ-DI Scores* gegenüber dem Ausgangswert erhoben und analog zur Analyse der *Veränderung des mRSS* ausgewertet.

Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ) Visuelle Analogskala (VAS)

Der *SHAQ* ist eine Weiterentwicklung des HAQ-DI zur Erfassung der sklerodermie-spezifischen Krankheitssymptomatik bei Patienten mit SSc und ergänzt den HAQ-DI um folgende sechs unskalierte visuelle Analogskalen (*SHAQ VAS*):

- Schmerzen
Schmerzen auf Grund der Sklerodermie im Verlauf der letzten sieben Tage
- Darmprobleme
Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten (wie Kochen, Einkaufen, Geschirr spülen, Duschen etc.) durch Darmprobleme im Verlauf der letzten sieben Tage
- Atemwegsprobleme
Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Atemwegsprobleme im Verlauf der letzten sieben Tage
- Raynaud-Syndrom
Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch das Raynaud-Syndrom im Verlauf der letzten sieben Tage
- Digitale Ulzerationen (offene Stellen an den Fingern)
Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch offene Stellen (Ulzera) an den Fingern im Verlauf der letzten sieben Tage
- Krankheitsschwere insgesamt (anhand von Schmerzen, körperliche Beschwerden, Einschränkungen im täglichen Leben, Veränderungen am Körper und im Leben)
Gesamtbewertung der aktuellen Krankheitsschwere am Tag der Visite

Für jede der sechs VAS wird der Score einzeln berechnet, indem der gemessene Abstand vom Skalenanfang bis zur Markierung des Patienten mit 10 multipliziert wird und durch die Gesamtlänge der Skala geteilt wird. Es ergeben sich Werte von 0 (keine Symptome/Beeinträchtigung) bis 10 (sehr starke Symptome/Beeinträchtigung). Jede VAS wird separat bewertet, die einzelnen Scores werden nicht aufaddiert. Die Darstellung der Ergebnisse der visuellen Analogskalen findet getrennt von den Antworten des HAQ-DI statt.

Zur SHAQ VAS existiert eine Reihe von Validierungsstudien. Dabei wurde für die SHAQ VAS Änderungssensitivität, Reliabilität, Augenscheinvalidität, Konvergenzvalidität und Übereinstimmungsvalidität nachgewiesen (Johnson et al., 2005; Pope, 2011). Für die SHAQ VAS ist weder für SSc-Patienten noch im Anwendungsgebiet der SSc-ILD eine MCID etabliert. In einer Untersuchung wird eine MCID von 1 Punkt basierend auf Annahmen aus dem Bereich der rheumatoiden Arthritis und chronischer Schmerzpatienten beschrieben (Jaeger et al., 2018).

Veränderung der SHAQ VAS Domänenscores

Der Endpunkt *SHAQ VAS* wurde präspezifiziert als absolute Veränderung des jeweiligen *SHAQ VAS* Domänenscores gegenüber dem Ausgangswert erhoben und analog zur Analyse der *Veränderung des mRSS* ausgewertet.

Combined Response Index in Systemic Sclerosis (CRISS)

Der kombinierte Index *CRISS* wurde als Erhebungsinstrument zur Bestimmung von Veränderungen der klinischen und patientenberichteten Ergebnisse für die frühe dcSSc entwickelt und spiegelt die Wahrscheinlichkeit wider, dass bei einem Patienten eine

Verbesserung der Erkrankung nach einem Jahr der Therapie gegenüber Placebo eintritt (Khanna et al., 2009; Khanna et al., 2016). Der kombinierte Index setzt sich aus elf Einzeldomänen zusammen, welche wiederum auf einer Reihe von Einzelkriterien innerhalb dieser Domänen basieren. Die Domänen umfassen Veränderungen in den wichtigsten Manifestationen, die eine Behandlung erforderlich machen.

In klinischen Studien hat die Verwendung eines kombinierten Index den Vorteil, dass anstatt einer Reihe von zwischen den Patienten potenziell stark variierenden Einzelergebnissen ein einziges Maß zur Bestimmung des Ansprechens vorliegt (Khanna et al., 2016).

Die Bestimmung des *CRISS* erfolgt in einem zweistufigen Verfahren. Im ersten Schritt wird für diejenigen Patienten eine Verbesserung des *CRISS* ausgeschlossen, bei denen mindestens eine der folgenden Komplikationen festgestellt wurde: Eine neu aufgetretene SSc-bedingte renale Krise, eine definierte Verschlechterung der *ILD*, eine neu aufgetretene Linksherzinsuffizienz oder eine neu aufgetretene pulmonal-arterielle Hypertonie.

Im zweiten Schritt wird für die übrigen Patienten auf der Grundlage der Veränderung von *mRSS*, *FVC* (% des Sollwertes), *HAQ-DI*, *Patient Global VAS* und *Physician Global VAS* von Baseline zu Woche 52 berechnet, ob eine Verbesserung vorliegt (Khanna et al., 2016).

Der *CRISS* wurde von Khanna et al. über einen Anwendungszeitraum von 52 Wochen entwickelt und evaluiert. Die Autoren empfehlen daher die Anwendung und Auswertung des *CRISS* in klinischen Studien für denselben Zeitraum (Khanna et al., 2016).

In der Studie *SENSCIS* war der Endpunkt *CRISS* präspezifiziert als absolute Veränderung des *CRISS* Index vom Ausgangswert zu Woche 52 mittels *MMRM* definiert. Da die Ausgangswerte stark rechtsschief verteilt waren und die Annahme einer approximativen Normalverteilung nicht gerechtfertigt war, wurde die Auswertungsmethode wie im *TSAP* beschrieben vor Datenbankschluss/Entblindung geändert und zur Auswertung des *CRISS* stattdessen ein binäres Responsekriterium definiert. Die ursprünglich vorgesehene Analyse mittels *MMRM* wurde nicht durchgeführt.

CRISS-Response

Um den *CRISS*-Index zwischen den Behandlungsgruppen zu analysieren, wurde dieser mittels multipler Imputation zu einem binären Responder-Endpunkt transformiert. Für jeden Patienten werden 100 Zufallszahlen (aus einer uniformen Verteilung zwischen 0 und 1) gezogen. Für jede gezogene Zufallszahl wird daraufhin überprüft, ob diese gleich dem jeweiligen *CRISS*-Index ist bzw. darüber liegt (Wertung als Responder) oder unter dem *CRISS*-Index liegt (Wertung als Non-Responder). Daraus ergeben sich 100, alle Patienten umfassende, Datensätze, die jeweils Responder-Variablen enthalten. Alle Datensätze fließen in die Auswertung mit ein. Der Behandlungseffekt für jeden Datensatz wird durch das *OR* mit 95%-KI und *p*-Wert, basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach dem *ATA*-Status, dargestellt. Das *OR* mit dem 95%-KI, der alle 100 Datensätze berücksichtigt, wurde mittels Rubin's Regel berechnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand

Die SSc-ILD ist eine schwere chronische Erkrankung, die mit zunehmender Dauer zu erheblichen Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betroffener Patienten führt. Symptome wie Dyspnoe, Husten, Erschöpfung sowie eingeschränkte Mobilität beeinträchtigen die Teilhabe der Patienten am gesellschaftlichen und sozialen Leben. Aufgrund der kontinuierlichen Progression der SSc-ILD besteht ein wichtiges Therapieziel in der Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Krankheitsverlauf. Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gehört die Verbesserung der Lebensqualität zu den zentralen betrachteten Nutzendimensionen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer wird in klinischen Studien anhand von validierten Fragebogeninstrumenten sowohl spezifisch für ein bestimmtes Krankheitsbild oder Organsystem als auch generisch erfasst.

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Der SGRQ ist ein mehrdimensionales Erhebungsinstrument zur Erhebung der krankheits-spezifischen Lebensqualität speziell für Patienten mit einer respiratorischen Erkrankung, der von Jones et al. ursprünglich für die COPD entwickelt wurde (Jones et al., 1992).. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt und besteht aus insgesamt aus 17 Fragen, die sich auf die letzten vier Wochen bzw. die letzten Tage beziehen, sowie eine allgemeine Einschätzung, die ohne nähere Zeitangabe erfragt wird. Für den SGRQ wird ein Gesamtscore gebildet, der aus den drei Domänen-Scores *Symptome*, *Aktivität* und *Beeinträchtigung* errechnet wird. Die Domäne *Symptome* untersucht die Häufigkeit der Symptome Husten, Auswurf, Kurzatmigkeit und Atemgeräusch sowie die Häufigkeit und Dauer von Atembeschwerden. In der Domäne *Aktivität* bewertet der Patient, welche Aktivitäten Atemnot verursachen und wie sich die Atembeschwerden auf Alltagsaktivitäten auswirken. Die Domäne *Beeinträchtigung* erfasst mit Fragen zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Husten, Kurzatmigkeit und Atembeschwerden sowie die psychosozialen Auswirkungen der Atembeschwerden. Die einzelnen Domänen sind in der Gesamtwertung unterschiedlich gewichtet, wobei die Beeinträchtigungsdomäne den größten Anteil an der Gesamtpunktzahl ausmacht. Die errechneten Werte liegen für den Gesamtscore wie auch für die Domänen-scores jeweils zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte für eine stärkere Symptomatik bzw. höhere Beeinträchtigung stehen.

Neben dem Anwendungsgebiet COPD ist der SGRQ auch in Studien zur IPF ein validierter und häufig herangezogener Endpunkt (Swigris et al., 2014; Furukawa et al., 2017; Swigris et al., 2018). Im Bereich der SSc liegt für Patienten mit früher dcSSc, unter denen sich auch Patienten mit SSc-ILD befanden, eine Validierung vor, im Zuge derer die Reliabilität, Konstruktvalidität und die Änderungssensitivität des SGRQ über den Zeitraum von einem Jahr untersucht wurde (Wallace et al., 2015). Dabei zeigt der SGRQ Korrelationen mit einer VAS zur Atemfunktion, FVC und DL_{CO} sowie dem HAQ-DI (Wallace et al., 2015). Bereits vor der Veröffentlichung der Validierungsstudie von Wallace et al., hatten sich im Zuge einer Delphi-Studie 87% der befragten Experten für den SGRQ als geeigneten Endpunkt der Dimension Lebensqualität in Studien zu CTD-ILD ausgesprochen (Saketkoo et al., 2014).

In den Anwendungsgebieten COPD und IPF haben verschiedene Autoren als MCID eine Veränderung des SGRQ-Gesamtscores um 4 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert vorgeschlagen (Swigris et al., 2010; Jones et al., 2011; Jones, 2014). Im aktuellen Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet der IPF hat der G-BA das für COPD und Asthma ermittelte Responsekriterium von ≤ -4 Punkten (Verbesserung) zugrunde gelegt, das in der Erstbewertung ersatzweise als MCID berücksichtigt wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a; IQWiG, 2019). Für das Anwendungsgebiet der SSc und der SSc-ILD ist keine MCID beschrieben.

Veränderung des SGRQ-Gesamtscores

Die *Veränderung des SGRQ-Gesamtscores* wurde präspezifiziert als absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erhoben und analog zur Analyse der *Veränderung des mRSS* ausgewertet.

Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte

Als ein Patient mit einer Verschlechterung des SGRQ wurde in der Studie a priori ein Patient definiert, dessen SGRQ-Gesamtscore zu Woche 52 gegenüber dem individuellen Messwert zu Studienbeginn um mindestens 4 Punkte anstieg. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser präspezifiziert mittels NRI sowie post-hoc mittels WOCF-Methode ersetzt. Die statistische Analyse der *Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores* wurde analog zur Analyse der *FVC-Abnahme um $>5\%$ bzw. um $>10\%$ (% des Sollwertes)* durchgeführt.

European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level (EQ-5D-5L)

Der EQ-5D-5L ist ein validiertes Fragebogeninstrument zur generischen Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes am Tag der Visite zu den fünf Dimensionen *Mobilität, Fähigkeit sich selbst zu versorgen, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden* und *Ängste/Niedergeschlagenheit* (Brazier et al., 1993; Rabin & de Charro, 2001; de Boer et al., 2004; Pickard et al., 2008). Durch eine weitere Domäne, die EQ-5D-5L VAS, bewertet der Patient zudem gesamthaft seinen aktuellen Gesundheitsstatus auf einer skalierten vertikalen visuellen Analogskala mit 100 Punkten. Dabei reicht die Skala vom „schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand“ (0 Punkte) bis zum „besten denkbaren Gesundheitszustand“ (100 Punkte). Für den Endpunkt EQ-5D-5L wurde keine für die SSc oder das Anwendungsgebiet SSc-ILD spezifische MCID berichtet. Im Kontext medizinischer Nutzenbewertungen wird der EQ-5D-5L (beispielsweise durch das britische National Institute for Health and Care Excellence [NICE]) breit eingesetzt. Eine Studie zeigte, dass der EQ-5D-5L praktikabel, durch die Patienten akzeptiert und für die klinische Praxis geeignet ist, um die Lebensqualität von Patienten mit SSc zu erheben (Gualtierotti et al., 2016). Von Seiten des G-BA wird regelhaft die VAS des EQ-5D-5L zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (z. B. (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019b)).

Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores

Die *Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores* wurde präspezifiziert als absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erhoben und analog zur Analyse der *Veränderung des mRSS* ausgewertet.

Allgemeiner Gesundheitszustand: Gesamteindruck des Patienten

Zur unmittelbaren Erhebung der Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes durch den Patienten werden in klinischen Studien oft visuelle Analogskalen eingesetzt. Für die Skalierungen gibt es keine einheitlichen Vorgaben, sie werden jedoch meist in Skalen von 0 bis 10 oder 0 bis 100 übersetzt und können in mm oder Punkten angegeben werden (Pope, 2011). Die übergeordnete Beurteilung von verschiedenen gesundheitlichen Aspekten als Gesamteindruck aus Sicht des Patienten stellt eine im klinischen Alltag täglich angewandte Fragestellung zwischen Arzt und Patient dar. Der Patient lässt in der Beantwortung dieser Frage allgemein gesundheitliche wie auch krankheitsspezifische Aspekte einfließen. Durch die subjektive Rückmeldung des Patienten erhält der behandelnde Arzt eine erste Einschätzung zum Wohlbefinden des Patienten, welche dem Arzt einen wichtigen Anhaltspunkt zum Gesundheitszustand des Patienten sowie Wirksamkeit und Verträglichkeit der aktuellen Therapie gibt, auf deren Basis ggf. weitere medizinische Maßnahmen veranlasst werden. Der Gesamteindruck des Patienten zum eigenen Gesundheitszustand in Form einer standardisierten Dokumentation wird daher als klinisch relevant erachtet.

Für den Gesamteindruck des Patienten zu seinem Gesundheitszustand wurde in der klinischen Praxis bei SSc-Patienten eine ankerbasierte MCID für eine Verbesserung von -6,7 Punkten und für eine Verschlechterung von 4 Punkten auf einer 100 mm VAS beschrieben (Sekhon et al., 2010). Sekhon et al. zogen für die ankerbasierte Methode eine Korrelation mit dem HAQ-DI heran. Die Autoren geben zu bedenken, dass der ermittelte Spearman Korrelationskoeffizienten von 0,276 unterhalb der zum Nachweis eines akzeptablen Ankers empfohlenen Korrelation von 0,30-0,35 oder $> 0,371$ liegt, das Ergebnis jedoch statistisch signifikant und mit einem patientenrelevanten Endpunkt verknüpft ist. Die von Sekhon et al. ermittelte MCID wird in ihrer Validität als unsicher erachtet. Zudem wurde der HAQ-DI in der Studie SENSICIS direkt erhoben. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die von Sekhon et al. ermittelte MCID nicht für Analysen der Patient Global VAS herangezogen. Eine MCID, welche durch Expertenmeinungen und die Delphi-Methode für SSc-Patienten generiert wurde, lag für eine 0 bis 100 Punkteskala bei 10 bis 12 Punkten (Gazi et al., 2007). Im Anwendungsgebiet der SSc-ILD liegt keine Beschreibung einer MCID vor. In der Studie SENSICIS wurde eine VAS eingesetzt, auf der der Patient den Gesamteindruck vom seinem allgemeinen Gesundheitszustand innerhalb der letzten Woche auf einer unskalierten Skala von „äußerst schlecht“ bis „hervorragend“ bewertet. Zur Berechnung des Scores wird der gemessene Abstand vom Skalenanfang bis zur Markierung des Patienten mit 10 multipliziert und durch die Gesamtlänge der Skala geteilt. Es ergeben sich Werte von 0 (äußerst schlechter allgemeiner Gesundheitszustand) bis 10 (hervorragender allgemeiner Gesundheitszustand) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019).

Veränderung des Patient Global VAS-Scores

Die *Veränderung Patient Global VAS-Scores* wurde präspezifiziert als absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erhoben und analog zur Analyse der *Veränderung des mRSS* ausgewertet.

Allgemeiner Gesundheitszustand: Gesamteindruck des Arztes

Die Einschätzung des Gesundheitszustandes des Patienten durch den Arzt auf der Basis seiner fachärztlichen Kompetenz ist eine wichtige Ergänzung zur subjektiven Einschätzung des Patienten durch sich selbst. Das Befinden und der Zustand des Patienten sind eine zentrale Frage bei der Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der aktuellen Therapie durch den Arzt. Die visuelle Analogskala stellt ein einfaches Instrument dar, um diese Fragestellung im Kontext einer klinischen Studie in standardisierter Weise zu dokumentieren.

Durch Auswertung von Expertenmeinungen mittels Delphi-Methode wurde für den Gesamteindruck des Arztes VAS eine MCID von 8 bis 13 Punkten auf einer 0 bis 100 Punkteskala im Gebiet der SSc beschrieben (Gazi et al., 2007). Eine MCID innerhalb des Anwendungsgebietes der SSc-ILD ist nicht bekannt.

Bei der in der Studie SENSICIS eingesetzten Skala bewertet der behandelnde Arzt anhand einer unskalierten VAS den allgemeinen Gesundheitszustand seines Patienten im Verlauf der letzten Woche von „äußerst schlecht“ bis „hervorragend“. Daraus ergibt sich ein durch den Arzt dokumentierter Gesamteindruck zur Verbesserung oder Verschlechterung des Gesundheitszustands über den Studienverlauf. Wie für den *Patient Global VAS-Score* ergibt sich für die *Veränderung des Physician Global VAS-Score* die Patientenrelevanz aus dem Ausbleiben einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten im Anwendungsgebiet einer chronischen Erkrankung mit erwartbar steter Verschlechterung über die Zeit. Die Auswertung erfolgt analog der *Patient Global VAS* (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019).

Veränderung des Physician Global VAS-Scores

Die *Veränderung Physician Global VAS-Scores* wurde präspezifiziert als absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erhoben und analog zur Analyse der *Veränderung des mRSS* ausgewertet.

Unerwünschte Ereignisse

Die Verringerung von UE stellt nach der AM-Nutzen V einen patientenrelevanten Endpunkt dar und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende UE-Auswertungen durchgeführt:

- *Gesamtrate UE*
- *Gesamtrate SUE*
- *UE, die zum Therapieabbruch führten*
 - *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten*
 - *UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)*

- *Präspezifizierte UE*
 - *UE von besonderem Interesse (AESI)*
 - gastrointestinale Perforation und
 - Leberschädigung
 - *Safety Topics*
 - System: Gastrointestinal
 - System: Metabolisch
 - System: Hepatobiliär
 - System: Leberwerte
 - System: Kardiovaskulär
 - System: Psychiatrisch
 - System: Blut
 - System: Renal
 - System: Kutan
 - *Diarrhö differenziert nach Schweregrad*

Ausschließlich das PT Diarrhö wurde nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Schweregrad erfasst

 - Diarrhö: CTCAE-Grad ≥ 3
 - Diarrhö: CTCAE-Grad < 3
- *UE nach SOC und PT*

Es wurden alle UE und SUE nach SOC und PT gemäß MedDRA (Version 21.1) statistisch ausgewertet, die in der jeweiligen SOC bzw. im jeweiligen PT bei mindestens 10 Patienten (und bei mindestens 1% der Patienten) in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

Die Ergebnisse zu den Gesamtraten sowie die statistisch signifikanten Ergebnisse der Auswertungen zu präspezifizierten UE und der UE-Auswertungen nach SOC und PT werden in Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben. Alle Auswertungen zu UE sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Alle UE wurden in den berücksichtigten Studien routinemäßig bei jeder Studienvsiste ab der Randomisierung bis 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation erfasst. Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem UE der betreffenden Kategorie wurden tabellarisch dargestellt. Der Gruppenunterschied wurde als relatives Risiko (RR) und OR, berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode (stratifiziert nach ATA-Status), sowie als Risikodifferenz (RD), mit der Methode in Greenland and Robins (1985) berechnet und jeweils mit 95%-KI angegeben. Der p-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test aus der Analyse der UE-Häufigkeiten berechnet. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der statistischen Verfahren ist davon auszugehen, dass die Testentscheidungen basierend auf den angegebenen Konfidenzintervallen und den p-Werten in wenigen Fällen, insbesondere bei geringen Ereigniszahlen, zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Zur Interpretation der statistischen Signifikanz wird in diesen Fällen das Konfidenzintervall des RR herangezogen.

Darstellung und Auswertung der Endpunkte

Analysesets

In der eingeschlossenen Studie SENSISC wurden Analysen bezüglich der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE gemäß dem TSAP auf Basis des Treated Set ausgewertet. Das Treated Set bestand aus den Patienten, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde. Dem gegenüber schloss das Randomized Set alle randomisierten Patienten ein, unabhängig davon, ob mindestens eine dokumentierte Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde. Die Anzahl der Patienten im Treated Set unterschied sich in der Studie SENSISC lediglich in vier von insgesamt 580 randomisierten Patienten, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, von dem Randomized Set (jeweils 0,7% sowohl im Behandlungsarm als auch im Placebo-Arm des Randomized Set).

Implikationen des Studiendesigns für die Endpunkt-Auswertung

Studiendesign

In der Studie SENSISC war die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte gemäß TSAP nach 52 Wochen geplant. Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt, zu dem der letzte randomisierte Patient die gemäß Protokoll vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte. Patienten, die vor diesem Zeitpunkt Woche 52 abgeschlossen hatten verblieben weiterhin bis maximal 100 Wochen in der Studie und führten die Behandlung verblindet fort (siehe auch Abbildung 3 in Abschnitt 4.3.1.2.1). Das Ende der Behandlung ergab sich somit je nach dem Zeitpunkt des Studienbeginns für einen Patienten entweder zu Woche 52, Woche 68, Woche 84 oder Woche 100. Bei Analysen über den Gesamtstudienzeitraum handelt es sich daher nicht um einen klassischen zweiten Datenschnitt, da die Beobachtungszeiträume individuell variierten und nur für eine Minderheit der Patienten eine Beobachtung über 100 Wochen vorgesehen war. Entsprechend dem patientenindividuellen Studieneintritt und der Erhebungsfrequenz des jeweiligen Endpunkts liegen somit jeweils unterschiedlich viele Messungen über 52 Wochen hinaus vor. Die Erhebungszeitpunkte der Endpunkte sind in Abbildung 1 dargestellt.

Visite	2	3	4	5	6	7	8	9 (EOT)	10 (EOT)	11 (EOT)	12 (EOT)	EOT +28 Tage
Behandlungswoche	0	2	4	6	12	24	36	52	68	84	100	
Spirometrie (FVC)	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^a	X ^a	X ^a	X
Erhebung mRSS	X				X	X	X	X	X ^a	X ^a	X ^a	
Erhebung Digitale Ulzerationen	X				X	X	X	X	X ^a	X ^a	X ^a	
Unerwünschte Ereignisse	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^a	X ^a	X ^a	X
Erhebung Fragebögen (SGRQ, FACIT, SHAQ, EQ-5D-5L, Patient/Physician Global VAS)	X					X		X	X ^b			
<p>a: Falls mit Visite 9 nicht auch das Behandlungsende erreicht war (EOT-Visite), fand die Erhebung alle 16 Wochen bis zum Behandlungsende (EOT-Visite zu Woche 68, 84 oder 100) statt.</p> <p>b: Falls mit Visite 9 nicht auch das Behandlungsende erreicht war (EOT-Visite), fand die Erhebung nochmals einmalig zum Behandlungsende (EOT-Visite zu Woche 68, 84 oder 100) statt.</p> <p>EOT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p>												

(Quelle: modifiziert nach (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019))

Abbildung 1: Erhebungszeitpunkte der Endpunkte in der Studie SENSICIS

Nach Woche 52 wurden die Endpunkte FVC, mRSS, digitale Ulzerationen und unerwünschte Ereignisse alle 16 Wochen zu Woche 68, 84 und 100 erhoben. 28 Tage nach der Visite zum geplanten Behandlungsende (EOT-Visite) fand eine abschließende Follow-up Visite statt, zu der die FVC und die unerwünschte Ereignisse nochmals erfasst wurden. Nach Woche 52 nahmen bedingt durch das Studiendesign nur noch 402 Patienten (70% der zu Studienbeginn randomisierten Patienten) an der Studie teil. Zu Woche 84 liegen noch für 41% der Patienten der ursprünglich randomisierten Patienten Messwerte vor (bezogen auf FVC) und zu Woche 100 nur noch für 25% der Patienten.

Die Fragebögen (FACIT-Dyspnoe, HAQ-DI, SHAQ, SGRQ, EQ-5D-5L, Patient Global VAS und Physician Global VAS) wurden nur noch einmalig zum Behandlungsende zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben.

Aufgrund des Designs der Studie SENSICIS ergeben sich somit für die Validität der jeweiligen Endpunkte unterschiedliche Implikationen, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird:

Stetige Endpunkte

Den stetigen Auswertungen der Endpunkte FVC, mRSS und Digitale Ulzerationen liegen variable Beobachtungszeiten, eine designbedingt systematisch abnehmende Studienpopulation und potenziell verletzte Linearitätsannahmen (FVC) zugrunde. Dies führt bei Analysen über die Gesamtstudiendauer zu substanziellen Unsicherheiten in der Schätzung des Behandlungseffekts. Die gesamte Planung der Studie war darauf ausgelegt, einen Unterschied von Nintedanib verglichen mit Placebo bezüglich des Endpunkts der jährlichen FVC-Abnahme über 52 Wochen zu zeigen. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die Auswertung zum primären Analysezeitpunkt herangezogen, da diese eine valide Aussage für

die stetigen Endpunkte zulässt. Die Ergebnisse über die Gesamtstudiendauer dienen unterstützend zur Einschätzung der Kontinuität der Effekte.

Für die Analysen der FVC-Endpunkte über die Gesamtstudiendauer wurden die bei der Follow-up Visite erhobenen FVC-Werte nicht in die Analyse der FVC eingeschlossen, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt aufgrund des Studiendesigns nicht mehr unter Behandlung waren (ITT-Prinzip).

Dichotome Endpunkte

Zur dichotomen Auswertung der Endpunkte FVC, mRSS und SGRQ war im TSAP die Non-Responder Imputation als präspezifizierte Methode zum Ersetzen von fehlenden Messwerten für die Analyse zu Woche 52 vorgesehen.

Die NRI nimmt an, dass sich Patienten mit fehlenden Messwerten zu Woche 52 über den Schwellenwert hinaus verschlechtert haben. In der Studie ergab sich für den Nintedanib-Arm ein höherer Anteil an zu imputierenden Werten, deren Ursache jedoch nicht in einer Krankheitsverschlechterung lag (siehe Abbildung 42). Die Anwendung der NRI führt daher zu einer überproportional schlechteren Bewertung der tatsächlichen Krankheitssituation im Nintedanib-Arm und wird im Kontext des vorliegenden Dossiers als zu konservativ erachtet. Um eine realistischere Einschätzung der Krankheitssituation im der Kontext der Responderanalyse zu ermöglichen, wurde zusätzlich eine Analyse auf Basis der WOCF-Imputation vorgenommen. Dabei wird bei fehlendem Woche 52-Messwert der schlechteste Wert, der jeweils für einen Patienten beobachtet wurde, herangezogen. Hatte ein Patient keinen Ausgangswert bzw. keinen Wert nach dem Ausgangswert, wurde dieser auch nicht fortgeführt.

Darüber hinaus hat die Häufigkeit der Messzeitpunkte (Visiten) einen Einfluss auf die Güte der Analyse der imputierten Daten. Bei einer größeren Anzahl an Messzeitpunkten besteht eine höhere Chance, den zum Analysezeitpunkt fehlenden Wert durch einen zu einem vorherigen Zeitpunkt gemessenen Wert ersetzen zu können. Bei höherem und/oder stark differenziellem Anteil fehlender Werte ist die interne Validität der Analyse allgemein kritischer zu bewerten.

Bedingt durch das Studiendesign (mit individuell unterschiedlicher Beobachtungsdauer) und die Zunahme der Studienabbrüche über längere Beobachtungsdauern nimmt der Einfluss der imputierten Werte auf das Ergebnis über die Zeit zu. Aus diesem Grund wurden Auswertungen ohne Berücksichtigung von Zensierungen als nicht mehr adäquat erachtet. Für die Auswertung über die Gesamtstudiendauer wurden daher die dichotomen Endpunkte als Ereigniszeit-Endpunkte behandelt.

Für die dichotomisierten Endpunkte zur FVC und zum mRSS wurde daher alternativ eine Ereigniszeitanalyse über die Gesamtstudiendauer durchgeführt, in der Studienabbrüche zensiert wurden. Die Validität dieser Ereigniszeitanalyse ist ähnlich der Validität der Analyse zu Woche 52 (WOCF-Imputation) einzuschätzen, da die FVC und der mRSS nach Woche 52 noch regelmäßig für jeden Patienten je nach Beobachtungsdauer zu 3 weiteren Zeitpunkten gemessen wurden (Woche 68, 84 und 100), so dass zwischen den Erhebungszeitpunkten jeweils 16 Wochen lagen.

Aufgrund des höheren Informationsgehaltes werden zur Ableitung des Zusatznutzens für diese dichotomisierten Endpunkte die Ereigniszeitanalysen über die Gesamtstudiendauer herangezogen.

Auswertung der Fragebögen

Im Gegensatz zu den Endpunkten FVC, mRSS und Digitale Ulzerationen wurden die Fragebögen SGRQ, FACIT, SHAQ, EQ-5D-5L, Patient Global VAS, Physician Global VAS bis Woche 52 nur zu zwei Zeitpunkten (Woche 24 und Woche 52) erhoben und gegebenenfalls zum Behandlungsende bei frühzeitigem Therapieabbruch. Nach Woche 52 wurden für Patienten, die noch unter Behandlung waren, die Fragebögen noch einmalig zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs oder zum geplanten Behandlungsende (EOT-Visite), das in Abhängigkeit vom individuellen Rekrutierungszeitpunkt des Patienten entweder zu Woche 68, 84 oder 100 erreicht war, erhoben. Dem nach Woche 52 gemessenen Wert lässt sich daher kein einheitlicher Erhebungszeitpunkt zuordnen. Die Erhebung der Fragebögen fand somit in großen zeitlichen Abständen, nicht regelmäßig und nicht für jeden Patienten zum gleichen geplanten Zeitpunkt statt. Allen Erhebungszeitpunkten nach Woche 52 gemein war nur, dass sie zum Behandlungsende geplant waren, jedoch unterschiedlich im zeitlichen Verlauf der Studie.

Stetige Endpunkte

Neben den für die stetigen Endpunkte FVC, mRSS und Digitale Ulzerationen genannten Einschränkungen führt die große Variabilität des Zeitpunkts der EOT-Visite bei der längsschnittlichen statistischen Auswertung dieser stetigen Endpunkte, die auf diskreten Visitenzeitpunkten basiert (mittels eines MMRM), zu ungenauen und schwer interpretierbaren Ergebnissen.

Die hieraus entstehende Unschärfen führen jeweils zur Verletzung von Modellannahmen, welche die Validität der Analysen über die Gesamtstudiendauer einschränkt. Eine zuverlässige Schätzung des Behandlungseffekts ist auf dieser Grundlage nicht möglich. Daher werden zur Ableitung des Zusatznutzens für die Fragebögen ausschließlich die Auswertungen über 52 Wochen herangezogen.

Dichotome Endpunkte

Durch die großen Erhebungsintervalle mit nur 2 Erhebungen bis Woche 52 und die nach Woche 52 nicht-einheitliche Erhebung sowie das große Zeitfenster von fast 12 Monaten für die Erhebung zum Studienende Behandlungsende ist eine Ereigniszeitanalyse für die dichotome Betrachtung des Endpunkts SGRQ über die Gesamtstudiendauer keine adäquate Analysestrategie wie sie es für die dichotome Auswertung der Endpunkte FVC und mRSS ist.

Aus Konsistenzgründen wird dennoch eine Zusatzanalyse zur *Zeit bis zur Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte* vorgelegt, die jedoch rein explorativen Charakter hat und für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht geeignet erachtet wird.

Um trotz der beschriebenen methodischen Limitationen eine adäquate Auswertung vorzunehmen, welche die zum Studienende erhobenen Werte mit berücksichtigt, wurde eine weitere explorative Zusatzanalyse der *Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte zum*

Behandlungsende durchgeführt. Fehlende Werte wurden analog der Auswertung der *Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte* zu Woche 52 durch NRI sowie durch WOCF-Imputation ersetzt. Durch diese Analysestrategie wird ein zu hoher Anteil an imputierten Werten vermieden, trotzdem werden aber auch die Werte nach Woche 52 berücksichtigt, die wie geplant zum Behandlungsende erhoben wurden. Diese Betrachtung ermöglicht eine Einschätzung, wie sich die Behandlung mit Nintedanib auf den SGRQ über die Gesamtstudiendauer auswirkt.

Auswertung der unerwünschten Ereignisse

Für die Auswertung der Ereignisraten zu UE-Endpunkte ist die Validität der Analyse zu Woche 52 ähnlich einzuschätzen wie die Analysen über die Gesamtstudiendauer. Aufgrund des höheren Informationsgehaltes werden der Ableitung des Zusatznutzens die Auswertungen über die Gesamtstudiendauer zugrundegelegt.

Bewertung der klinischen Relevanz

Für stetige Endpunkte – und hier insbesondere skalenbasierte Endpunkte – für die kein ausreichend validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium vorhanden war, wurde die klinische Relevanz eines statistisch signifikanten Unterschiedes anhand der standardisierten MWD (Hedges' g) bewertet. Gemäß des IQWiG-Methodenpapiers wird von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen, wenn das 95%-Konfidenzintervall für das Hedges' g vollständig außerhalb des klinisch irrelevanten Bereiches lag; der Irrelevanzbereich ist der Korridor von -0,2 bis 0,2 (IQWiG, 2017).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Bewertung des Zusatznutzens anhand nur einer RCT vorgenommen wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Für die Studie SENCIS wurden sowohl für den primären Endpunkt als auch für die beiden Main-sekundären Endpunkte Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese bezogen sich beispielsweise auf das verwendete Analyseset, den *Estimand* oder das verwendete statistische Modell. Alle Sensitivitätsanalysen konnten die Robustheit der berichteten Ergebnisse demonstrieren (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischen Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden anhand von Interaktionstests bewertet.

Interaktionen wurden durch den Einschluss des subgruppenbildenden Faktors und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung×subgruppenbildender Faktor) im statistischen Modell untersucht. Im Random Slope and Intercept-Modell wurden die Interaktionsterme Behandlung×Subgruppe, Zeit×Subgruppe und Behandlung×Subgruppe×Zeit zusätzlich im Modell aufgenommen. Im MMRM oder anderen Modellen wurden der Interaktionsterm Behandlung×Subgruppe×Visite zusätzlich im Modell aufgenommen.

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

In der Studie SENSICIS waren die im Folgenden dargestellten Merkmale waren im TSAP für den primären Endpunkt, die Main-sekundären Endpunkte und die Sicherheitsendpunkte präspezifiziert:

- ATA-Status (positiv; negativ)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Abstammung (weiß; asiatisch; schwarz oder afro-amerikanisch)
- Region (Europa; Kanada und USA; Asien; Rest der Welt)
- MMF-Therapie (ja; nein)
- SSc-Subtyp (diffus-kutan; limitiert-kutan)

Die Wahl der Trennpunkte wurde prädefiniert und bildet eine sinnvolle Einteilung ab, um aufgrund der bisherigen epidemiologischen Erkenntnisse potentielle Effektmodifikationen erfassen zu können (Silver & Silver, 2015).

Aufgrund der Korrelation zwischen den Subgruppenfaktoren Abstammung und Region wird zugunsten der Subgruppe Region auf die Darstellung der präspezifizierten Subgruppe Abstammung verzichtet.

Für Sicherheitsendpunkte waren zusätzlich Subgruppenanalysen für folgendes Merkmal präspezifiziert:

- Gewicht zu Baseline (≤ 65 kg; >65 kg)

Unabhängig davon, ob diese Faktoren für die Subgruppenbetrachtungen von Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten festgelegt waren, wurden für das vorliegende Nutzendossier alle Subgruppenmerkmale für alle Endpunkte herangezogen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen für beide im Dossier beschriebenen Populationen (Gesamtpopulation, Non-MMF-Population) durchgeführt.

Gemäß IQWiG-Methodik werden Subgruppenanalysen in der Regel nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, da sonst die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet wird (IQWiG, 2017). Hinsichtlich der häufigen UE gemäß PT und SOC werden Subgruppenanalysen ausschließlich dann durchgeführt, falls das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Subgruppenanalysen nach den oben angeführten Merkmalen werden für sämtliche Analysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Dies führt zu einer großen Anzahl statistischer Tests ($k > 2.000$). Aufgrund der entstehenden multiplen Testproblematik ist bei einem angenommenen Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ von einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art auszugehen, das heißt mindestens eine Nullhypothese (hier: kein Interaktionseffekt) fälschlicherweise abzulehnen und auf einen Interaktionseffekt zu schließen.

Um die Problematik des multiplen Testens in Relation zu setzen und die im Kontext der Nutzenbewertung beobachteten Interaktionseffekte in ihrer Größenordnung einzuordnen, dient folgendes vereinfachendes Szenario zur Veranschaulichung:

Die Wahrscheinlichkeit für mindestens 1 falsch positives Ergebnis beläuft sich bei k unabhängigen statistischen Tests, bei denen die Nullhypothese (Gleichheit der Gruppen) gilt, auf $1-(1-\alpha)^k$. Im Falle von $k=100$ und einem (unadjustierten) Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ beträgt diese Wahrscheinlichkeit (ausgedrückt in %) bereits über 99%. Im Erwartungswert würde man folglich von 5 fälschlicherweise abgelehnten Nullhypothesen ausgehen. Unter der Annahme eines homogenen Behandlungseffektes werden bei mehr als 2000 Tests bereits >100 falsch positive Tests erwartet. Basierend auf diesen Überlegungen ist es wahrscheinlich, dass bei mehreren beobachteten Interaktionseffekten (bei Ablehnung von Nullhypothesen zum nominalen Signifikanzniveau $\alpha=5\%$) tatsächlich Fehler 1. Art zugrunde liegen.

Diese der Methodik des Testens immanenten Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer größeren Anzahl von falsch positiven Signalen, wird im vorliegenden Dossier dadurch begegnet, dass neben der Betrachtung der Einzeltests primär eine inhaltliche Bewertung anhand

- der Konsistenz aufgetretener Signale über einzelne Endpunkte hinweg sowie
- der jeweiligen Effektrichtungen innerhalb der Subgruppenkategorien

vorgenommen wird.

Für identifizierte mögliche Effektmodifikationen wird als weiterer Gesichtspunkt das Vorhandensein einer medizinischen oder biologischen Rationale diskutiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SENSCIS (1199.214)	ja	ja	abgeschlossen	primäre Analyse nach 52 Wochen Verblindete Weiterbehandlung (bis max. Woche 100)	Nintedanib 150 mg vs. Placebo, je 2x täglich, per os
INBUILD (1199.247) ^a	nein ^b	ja	abgeschlossen	primäre Analyse nach 52 Wochen Verblindete Weiterbehandlung (bis max. Woche 116)	Nintedanib 150 mg vs. Placebo, je 2x täglich, per os

a: die Studie INBUILD wurde nur teilweise im vorliegend bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet durchgeführt
b: keine Zulassungsstudie im Zulassungsverfahren (EMA/H/C/003821/II/0026) für das vorliegend bewertungsrelevante neue Anwendungsgebiet
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 09.06.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
INBULD (1199.247) ^a	Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Studienpopulationen, der Erfassung krankheitsbeeinflussender Merkmale und der Erhebung patientenrelevanter Endpunkte ist die Bewertung des Zusatznutzens unter Beibehaltung der jeweiligen indikationsspezifischen Studienkonzeption am besten geeignet, die Fragestellung mit größtmöglicher Genauigkeit, Zuverlässigkeit und Validität zu beantworten. Auswertungen von alternativen Patiententeilpopulationen über die jeweiligen Studienkonzepte hinaus erscheinen vor diesem Hintergrund aus Sicht von BI zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 02.06.2020 durchgeführt und ergab insgesamt 892 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten (241) verblieben 651 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 638 Publikationen als nicht relevant bewertet, die verbliebenen 13 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Auf Volltext-Ebene wurden 11 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen, zwei Publikationen wurden als relevant bewertet. Diesen liegt eine Studie zugrunde.

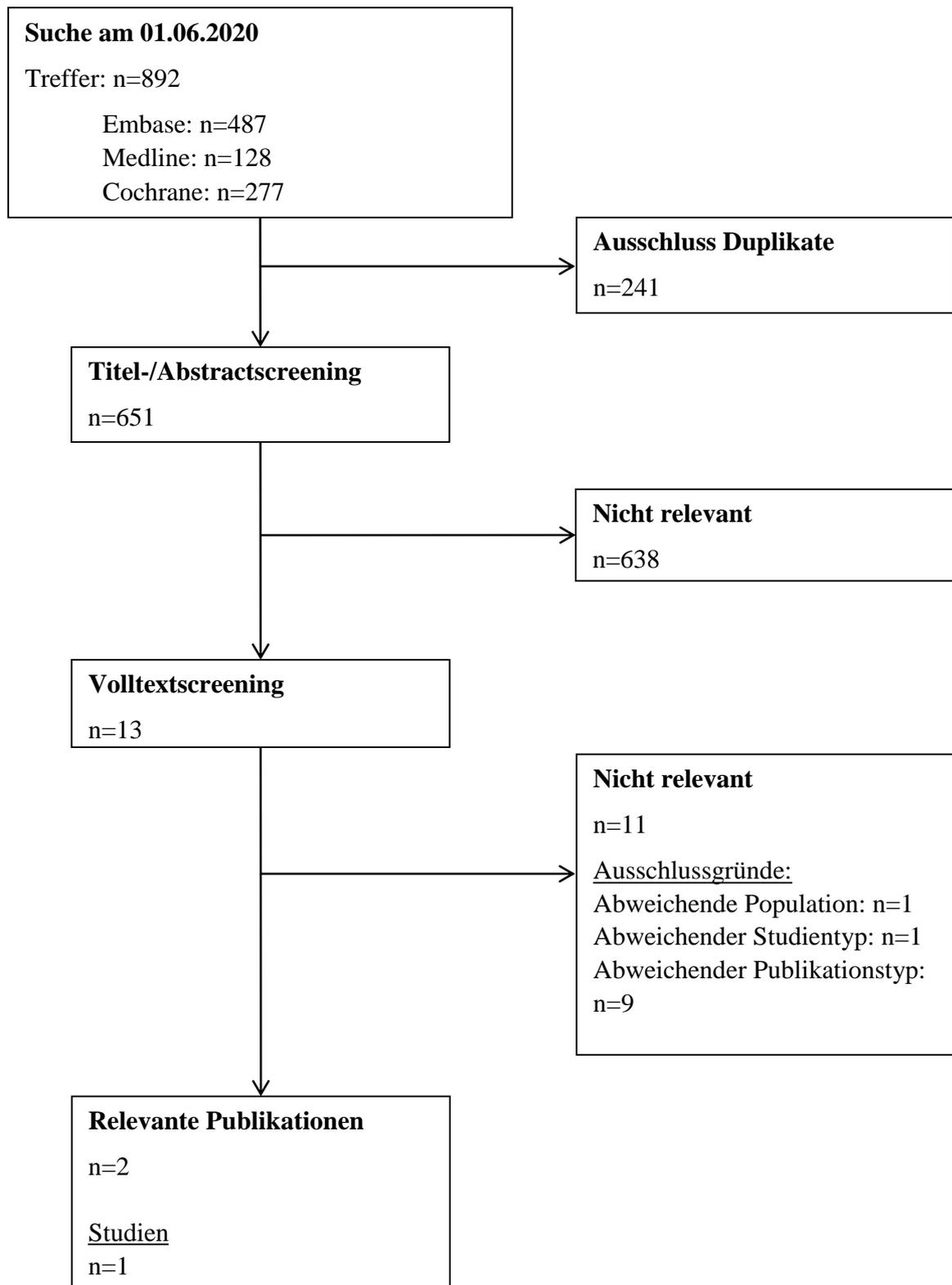


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die folgenden Publikationen wurden im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche als relevant identifiziert: (Distler et al., 2019; Kuwana et al., 2020).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SENSCIS (1199.214)	ClinicalTrials.gov (NCT02597933) (ClinicalTrials.gov, 2019b) EU-CTR (2015-000392-28) (EU Clinical Trials Register, 2019a) WHO-ICTRP (EUCTR2015-000392-28-NL) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019a) WHO-ICTRP (EUCTR2015-000392-28-GB) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform,	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	2019c) WHO-ICTRP (EUCTR2015-000392-28-IE) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019d) WHO-ICTRP (CTRI/2016/02/006617) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019b)			
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. CTRI: Clinical Trials Registry India; EU: Europäische Union; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>				

Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken des AMIS sowie im Suchportal der EMA ergab keine relevanten Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurde am 02.06.2020 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevanten Treffer identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				
G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach Nintedanib und der als relevant bewerteten Studie SENCIS, die auch die Studienidentifikationsnummern NCT02597933, 2015-000392-28, EUCTR2015-000392-28-NL, EUCTR2015-000392-28-GB, EUCTR2015-000392-28-IE und CTRI/2016/02/006617 umfasste, konnte kein Nutzenbewertungsverfahren zu Nintedanib im Anwendungsgebiet SSc-ILD identifizieren.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 02.06.2020 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)^e						
SENSCIS (1199.214)	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019)	(ClinicalTrials.gov, 2019b) (EU Clinical Trials Register, 2019a) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019b) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019a) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019c) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019d)	ja (Distler et al., 2019; Kuwana et al., 2020) (ClinicalTrials.gov, 2019a; EU Clinical Trials Register, 2019b)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien)						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aufgeführt werden.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						
e: Patienten in den hier aufgeführten Studien erhielten im Vergleichsarm gemäß den Studienprotokollen ein Placebo. Diesen Patienten stand zusätzlich die Behandlung zur Linderung der Symptomatik nach Maßgabe des Arztes zur Verfügung. Insgesamt weist das Studiendesign nur geringe Einschränkungen im zur Verfügung stehenden Therapiespektrum auf. Die hier aufgeführten nutzenbewertungsrelevanten Studien werden im vorliegenden Dossier daher als Studien gegenüber einer Vergleichstherapie BSC angesehen. Abschnitt 4.3.1.2.1 beschreibt die Umsetzung der zVT BSC im Placebo-Arm der SENSICIS Studie im Detail.						
BSC: Best Supportive Care; G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SENSCIS (1199.214)	zweiarmig, randomisiert (1:1), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥18 Jahre) mit SSc- ILD, deren Ausbruch ≤7 Jahre vor Screening stattfand (definiert als Auftreten eines ersten non-Raynaud- Symptoms), mit einem Anteil der Fibrosierung der Lunge ≥10% (bestätigt durch HRCT-Aufnahme), FVC ≥40% und DL _{CO} 30-89%	<u>Nintedanib</u> 150 mg 2x täglich, per os: n=290 <u>Placebo</u> 2x täglich, per os: n=290 bei Auftreten bestimmter UE ggf. Dosisreduktion auf 100 mg möglich <u>Non-MMF- Population^a:</u> <u>Nintedanib</u> 150 mg 2x täglich, per os: n=151 <u>Placebo</u> 2x täglich, per os: n=148	52 Wochen Follow-up: 28 Tage nach Beendigung der Therapie Einzelne Patienten konnten bis zu 100 Wochen in der Studie verbleiben.	194 Studienzentren in 32 Ländern (Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Spanien, Schweden, Schweiz, UK, China, Indien, Japan, Malaysia, Thailand, USA, Kanada, Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Israel, Mexiko) 11/2015–11/2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) <u>Main-sekundäre Endpunkte:</u> mRSS SGRQ <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Zeit bis zum Tod Absolute FVC-Abnahme um >5% / >10% (% des Sollwertes) FACIT-Dyspnoe Digitale Ulzerationen HAQ-DI SHAQ VAS CRISS EQ-5D-5L Patient Global VAS Physician Global VAS UE
a: im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird auch eine Teilpopulation der Studie dargestellt (Patienten, die bei Studienbeginn keine MMF-Therapie erhielten) CRISS: Combined Response Index in Systemic Sclerosis; DL _{CO} : Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; HRCT: High Resolution Computed Tomography (hochauflösende Computer-Tomografie); MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>Natriumsalz; mRSS: modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SGRQ: St. George’s Respiratory Questionnaire; SSc-ILD: Systemic Sclerosis – Interstitial Lung Disease (interstitieller Lungenerkrankung bei Patienten mit systemischer Sklerose); UE: unerwünschtes Ereignis; UK: United Kingdom (Vereinigtes Königreich); USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika); VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nintedanib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SENSCIS (1199.214)	Nintedanib 150 mg 2x täglich per os	Placebo 2x täglich per os	Studienteilnehmer erhielten Nintedanib als Soft-Gelatine-Kapsel kontinuierlich in einer Dosis von 150 mg zweimal täglich. Placebo wurde ebenfalls als Soft-Gelatine-Kapsel zweimal täglich verordnet. Die Einnahme sollte mit einem Glas Wasser (ca. 250 ml) in einem Intervall von 12 Stunden, wenn möglich täglich zur gleichen Zeit, erfolgen (morgens zwischen 6.00 Uhr und 11.00 Uhr und abends zwischen 18.00 Uhr und 23.00 Uhr). Zur Vermeidung von Magenproblemen sollte die Einnahme nach dem Essen erfolgen. Beim Auftreten bestimmter UE konnte eine Dosisreduktion auf 100 mg 2x täglich oder eine Unterbrechung der Therapie erwogen werden. Bei therapieassoziierten UE sollte die Re-Initiierung nach ≤4 Wochen erfolgen (reduzierte Dosis von 100 mg 2x täglich empfohlen); bei nicht-therapieassoziierten UE sollte die Re-Initiierung nach ≤8 Wochen erfolgen (volle Dosis von 150 mg 2x täglich möglich). Eine Re-Eskalation auf 150 mg war bei Besserung der Beschwerden durch die UE innerhalb von 4 Wochen nach Initiierung der reduzierten Dosis zulässig. Im Falle einer erheblichen Toxizität oder wenn auch eine reduzierte Dosis nicht toleriert wurde, sollte die Therapie abgebrochen und nicht wieder aufgenommen werden.
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SENSCIS			
	Gesamtpopulation		Non-MMF-Population	
Gruppe	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
N ^a	288	288	149	148
Demografie				
Alter (Jahre)				
MW (SD)	54,6 (11,8)	53,4 (12,6)	56,5 (11,3)	55,1 (13,0)
Alter (N (%))				
<65 Jahre	224 (77,8)	229 (79,5)	113 (75,8)	110 (74,3)
≥65 Jahre	64 (22,2)	59 (20,5)	36 (24,2)	38 (25,7)
Geschlecht (N (%))				
männlich	67 (23,3)	76 (26,4)	30 (20,1)	37 (25,0)
weiblich	221 (76,7)	212 (73,6)	119 (79,9)	111 (75,0)
Körpergewicht (kg)				
MW (SD)	69,39 (15,44)	70,02 (16,38)	65,94 (14,38)	68,21 (15,54)

Studie	SENSCIS			
	Gesamtpopulation		Non-MMF-Population	
Gruppe	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
N ^a	288	288	149	148
BMI (kg/m²)				
MW (SD)	25,94 (4,82)	25,79 (5,14)	25,10 (4,52)	25,43 (4,82)
Abstammung N (%)				
weiß	201 (69,8)	186 (64,6)	89 (59,7)	78 (52,7)
asiatisch	62 (21,5)	81 (28,1)	53 (35,6)	62 (41,9)
schwarz/Afro-amerikanisch	20 (6,9)	16 (5,6)	6 (4,0)	7 (4,7)
Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	2 (0,7)	3 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
multiple Ethnien	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)
Region N (%)				
Europa	140 (48,6)	126 (43,8)	76 (51,0)	68 (45,9)
Kanada und USA	69 (24,0)	73 (25,3)	12 (8,1)	16 (10,8)
Asien	59 (20,5)	71 (24,7)	52 (34,9)	59 (39,9)
Rest der Welt	20 (6,9)	18 (6,3)	9 (6,0)	5 (3,4)
Krankheitsspezifische Charakteristika				
Zeit seit ILD-Diagnose (Jahre)				
MW (SD)	2,67 (1,71)	2,58 (1,77)	2,44 (1,80)	2,28 (1,86)
Median Minimum - Maximum	2,64 0,1 – 7,1	2,16 0,1 – 7,0	2,34 0,1 – 7,1	1,64 0,1 – 7,0
Zeit seit erstem Non-Raynaud-Symptom (Jahre)				
MW (SD)	3,48 (1,62)	3,50 (1,78)	3,40 (1,73)	3,35 (1,93)
Median Minimum - Maximum	3,40 0,3 – 7,1	3,47 0,4 – 7,2	3,36 0,3 – 7,1	3,29 0,4 – 7,2
SSc-Subtyp N (%)				
diffus-kutan	153 (53,1)	146 (50,7)	74 (49,7)	72 (48,6)
limitiert-kutan	135 (46,9)	142 (49,3)	75 (50,3)	76 (51,4)
Ausmaß der Lungenfibrosierung^b (%)				
MW (SD)	36,8 (21,8)	35,2 (20,7)	35,8 (21,2)	34,7 (20,6)
Autoantikörper-Status (ATA-Status) N (%)				
positiv	173 (60,1)	177 (61,5)	89 (59,7)	89 (60,1)
negativ	115 (39,9)	111 (38,5)	60 (40,3)	59 (39,9)
MMF-Therapie N (%)				
ja	139 (48,3)	140 (48,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
nein	149 (51,7)	148 (51,4)	149 (100,0)	148 (100,0)

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

Studie	SENSCIS			
	Gesamtpopulation		Non-MMF-Population	
Gruppe	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
N ^a	288	288	149	148
FVC				
ml, MW (SD)	2.458,5 (735,9)	2.541,0 (815,5)	2.423,1 (747,8)	2.503,4 (819,2)
% des Sollwertes, MW (SD)	72,4 (16,8)	72,7 (16,6)	74,2 (17,7)	74,2 (16,6)
DL_{CO}				
n	285	284	146	145
% des Sollwertes, MW (SD)	52,85 (15,08)	53,22 (15,06)	54,81 (16,08)	53,82 (15,48)
mRSS (Punkte)				
n	288	286	149	147
MW (SD)	11,3 (9,2)	10,9 (8,8)	10,3 (8,9)	10,5 (9,2)
HAQ-DI (Punkte)				
n	283	281	146	145
MW (SD)	0,65 (0,70)	0,55 (0,58)	0,51 (0,63)	0,51 (0,59)
FACIT-Dyspnoe Atemnot-Score (Punkte)				
n	283	285	147	146
MW (SD)	47,01 (9,64)	45,67 (9,90)	45,60 (9,56)	44,54 (9,82)
FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Score (Punkte)				
n	285	287	148	147
MW (SD)	46,86 (9,77)	45,80 (9,53)	45,18 (9,24)	44,91 (9,84)
SGRQ-Gesamtscore (Punkte)				
n	282	283	145	145
MW (SD)	40,74 (20,16)	39,40 (20,94)	37,95 (19,71)	37,75 (21,89)
EQ-5D-5L VAS-Score (Punkte)				
n	288	288	149	148
MW (SD)	66,6 (20,0)	66,9 (19,1)	68,5 (20,3)	68,0 (18,9)
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)				
a: Anzahl Patienten im Treated Set (alle randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben)				
b: gemessen anhand einer HRCT-Aufnahme innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn				
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; BMI: Body-Mass-Index; DL _{CO} : Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); MMF: Mycophenolat Mofetil/ Mycophenolsäure als Natriumsalz; mRSS: modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score); MW: Mittelwert; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SSc: Systemic Sclerosis (systemische Sklerose); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika); VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)				

Tabelle 4-13: Behandlungsdauer, Beobachtungsdauer, Therapieabbrüche und Studienabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SENSCIS			
	Gesamtpopulation		Non-MMF-Population	
Gruppe	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
N ^a	288	288	149	148
Behandlungsdauer (Monate)				
Bis Woche 52				
MW (SD)	10,52 (3,43)	11,35 (2,39)	10,32 (3,58)	11,11 (2,72)
Median	12,21	12,21	12,16	12,21
Minimum - Maximum	0,0 – 12,2	0,4 – 12,2	0,5 – 12,2	0,4 – 12,2
Gesamtstudiendauer				
MW (SD)	14,51 (6,67)	15,70 (5,67)	13,89 (6,71)	15,57 (6,12)
Median	15,39	15,59	12,16	15,57
Minimum - Maximum	0,0 – 23,2	0,4 – 23,8	0,5 – 23,2	0,4 – 23,5
Beobachtungsdauer (Monate)				
Bis Woche 52				
MW (SD)	11,60 (2,19)	11,97 (1,31)	11,41 (2,45)	11,90 (1,45)
Median	12,23	12,23	12,23	12,23
Minimum - Maximum	1,0 – 13,2	2,8 – 12,4	1,0 – 12,4	2,8 – 12,4
Gesamtstudiendauer				
MW (SD)	17,01 (5,77)	17,58 (5,00)	16,32 (5,93)	17,68 (5,21)
Median	16,59	16,70	16,39	16,77
Minimum - Maximum	1,0 – 28,2	2,8 – 25,0	1,0 – 24,2	2,8 – 24,6
Studienabbrecher				
Bis Woche 52	24 (8,3)	13 (4,5)	16 (10,7)	8 (5,4)
Gesamtstudiendauer	49 (17,0)	36 (12,5)	29 (19,5)	23 (15,5)
Therapieabbrecher				
Bis Woche 52	56 (19,4)	31 (10,8)	32 (21,5)	21 (14,2)
Gesamtstudiendauer	74 (25,7)	46 (16,0)	44 (29,5)	29 (19,6)
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)				
a: Anzahl Patienten im Treated Set (alle randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben)				
MMF: Mycophenolat Mofetil/ Mycophenolsäure als Natriumsalz; MW: Mittelwert; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (progressive fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n.e.: nicht erhoben; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SSc: Systemic Sclerosis (systemische Sklerose); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)				

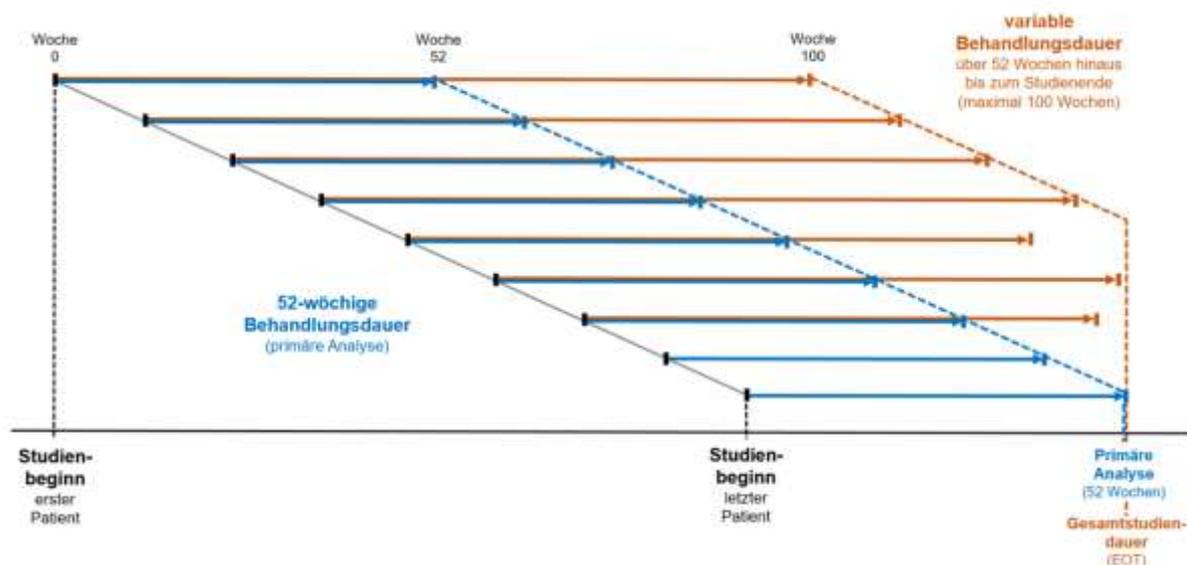
Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei

auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign der Studie SENCIS

Bei der SENCIS Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie, um die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von 150 mg Nintedanib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit SSc-ILD zu untersuchen. Die Diagnose einer SSc-ILD musste nach den American College of Rheumatology (ACR)- bzw. den European League Against Rheumatism (EULAR)-Kriterien und basierend auf dem Vorliegen von ILD-Veränderungen von $\geq 10\%$ in einer HRCT-Aufnahme innerhalb der letzten zwölf Monate vor Studienbeginn gesichert sein. Die ersten nicht-Raynaud-Symptome durften seit ≤ 7 Jahren bestehen. Die weiteren Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) von 30-89% des Sollwertes und eine FVC von $\geq 40\%$ des Sollwertes bei Studienbeginn. Es wurden 580 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Nintedanib bzw. Placebo randomisiert (Stratifizierung nach ATA-Status). Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen bis maximal 100 Wochen (Abbildung 3).



Quelle: modifiziert nach (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 2019)

Abbildung 3: Studiendesign der SENCIS

Die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte war gemäß dem TSAP nach 52 Wochen geplant. Nach Erreichen von Woche 52 verblieben die Patienten verblindet in der Studie, bis der letzte randomisierte Teilnehmer die gemäß dem Protokoll vorgesehene Behandlungsdauer

von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen. Auch die Patienten, die die Studie vorzeitig beendet hatten, wurden angehalten in der Studie zu verbleiben und alle Visiten bis Woche 100 zu besuchen. Durch die Beendigung der Studie zu dem Zeitpunkt, an dem der letzte randomisierte Patient die letzte Visite zu Woche 52 hatte, hatten nicht alle Patienten die Möglichkeit in der Studie bis Woche 100 behandelt zu werden.

Im Anschluss an die SENCIS Studie konnten die Teilnehmer, die bei Abschluss von SENCIS die Studie nicht vorzeitig abgebrochen hatten, in die unverblindete einarmige Studie SENCIS-ON wechseln und dort mit Nintedanib weiterbehandelt werden. Von den 456 Patienten, welche die Behandlung in der Studie SENCIS wie geplant beendeten (214 Patienten im Nintedanib-Arm und 242 Patienten im Placebo-Arm), wechselten 94% in die Studie SENCIS-ON (428 Patienten insgesamt, davon 197 Patienten aus dem Nintedanib-Arm und 231 Patienten aus dem Placebo-Arm). SENCIS-ON ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

Im Interventionsarm erhielten die Patienten Nintedanib in einer kontinuierlichen Dosierung von 150 mg zweimal täglich zur Einnahme (per os) im Abstand von 12 Stunden und nach einer Mahlzeit. Im Falle des Auftretens intolerabler UE wurde in Rücksprache mit dem Patienten eine Dosisreduktion auf 100 mg oder eine Therapieunterbrechung erwogen. Bei therapieassoziierten UE sollte die Re-Initiierung der Therapie nach spätestens vier Wochen erfolgen, wobei eine reduzierte Dosis von 100 mg zweimal täglich empfohlen wurde; bei nicht-therapieassoziierten UE sollte die Re-Initiierung der Therapie nach spätestens acht Wochen erfolgen, wobei die volle Dosis von 150 mg zweimal täglich verwendet werden konnte. Eine Dosis-Re-Eskalation auf 150 mg war bei Besserung der Beschwerden durch die UE innerhalb von vier Wochen nach Initiierung der reduzierten Dosis zulässig. Bei schwerwiegender Toxizität oder bei Intoleranz trotz Dosisreduktion sollte die Therapie abgebrochen und nicht fortgesetzt werden. Im Placebo-Arm erhielten die Patienten ein äußerlich nicht unterscheidbares Placebopräparat im gleichen Gabe- und Zeitintervall. An die Behandlungsphase schloss sich eine 28-tägige Nachbeobachtungsphase an.

Der primäre Endpunkt war die *jährliche FVC-Abnahme* (ml/Jahr), ein Maß für den Krankheitsverlauf. Die Main-sekundären Endpunkte umfassten die *Veränderung des mRSS* vom Ausgangswert bis Woche 52, der die Hautdicke bewertet, und die *Veränderung des SGRQ-Gesamtscores* vom Ausgangswert bis Woche 52, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Lungenerkrankungen erfasst.

Weitere sekundäre Endpunkte waren die *absolute FVC-Abnahme um >5% bzw. um 10% (% des Sollwertes)*, Analysen zum *mRSS* (Veränderung sowie Verschlechterung des mRSS um mindestens 5 Punkte), sowie Analysen bezüglich des *CRIS*, und der *Nettobelastung digitale Ulzerationen*. Weitere Analysen zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. des allgemeinen Gesundheitszustandes wurden mittels verschiedener Fragebögen (Veränderungen des *HAQ-DI*, der *SHAQ VAS*, des *FACIT-Dyspnoe* und der *EQ-5D-5L VAS* sowie die Veränderung der *Patient Global VAS* und der *Physician Global VAS* (Gesamteindruck des Patienten bzw. des Arztes)) durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Überlebenszeitanalyse (*Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache*) sowie die Bestimmung der

Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 52 für die Parameter *Sauerstoffsättigung (SpO₂)* und *DL_{CO}* durchgeführt.

Die Studie fand in einem Zeitraum von November 2015 bis November 2018 statt und wurde in 194 Studienzentren in 32 Ländern durchgeführt, davon 19 Länder in Europa, 4 Länder in Südamerika, 6 Länder in Asien sowie USA, Kanada und Australien. Insgesamt wurden 580 Patienten randomisiert, von denen alle im Rahmen der Studie behandelt wurden (290 Patienten im Nintedanib-Arm und 290 Patienten im Placebo-Arm).

Patientencharakteristika

Die Behandlungsgruppen (Nintedanib und Placebo) waren in der Studie SENSICIS sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Non-MMF-Population hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika vergleichbar (Tabelle 4-12).

In der Non-MMF-Population war der Anteil der Studienteilnehmer aus Asien größer, der Anteil der Studienteilnehmer aus Kanada oder den USA dagegen geringer.

In der Gesamtpopulation war die mediane Behandlungsdauer bzw. Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. In der Non-MMF-Population war die mediane Behandlungsdauer über die Gesamtstudiedauer im Nintedanib-Arm etwas geringer als im Placebo-Arm (12,16 Monate vs. 15,57 Monate) (Tabelle 4-13).

Der Anteil der Studienabbrecher wie auch der Anteil der Therapieabbrecher war im Nintedanib-Arm höher als im Placebo-Arm. Der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie bzw. für den Abbruch der Studie waren unerwünschte Ereignisse (siehe Abbildung 42).

Eignung der berücksichtigten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im Anwendungsgebiet SSc-ILD (Abschnitt 4.2.1). Als BSC ist dabei eine Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie SENSICIS

Grundsätzlich stand allen Patienten in beiden Armen der Studie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Linderung der Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität zur Verfügung.

In beiden Studienarmen konnten Therapien zur Behandlung der unterschiedlichen Organmanifestationen der SSc (wie z. B. Raynaud-Syndrom, renale Beteiligung, pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)) eingesetzt werden.

Zur unterstützenden symptomatischen Behandlung der SSc-ILD waren sowohl medikamentöse Begleittherapien (z. B. Antitussiva, Sekretolytika, Bronchodilatoren) wie auch nicht-medikamentöse Therapieoptionen (z. B. Physiotherapie, pulmonale Rehabilitation, Langzeit-Sauerstofftherapie) erlaubt.

Eine stabile Vortherapie mit MMF, Methotrexat (MTX) oder niedrig dosierten Kortikosteroiden wurde weitergeführt. Im Falle einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der SSc/SSc-ILD konnte eine Therapieeskalation beispielsweise mit weiteren Immunsuppressiva oder Biologika erfolgen. In der SENSCIS Studie war der Einsatz von Pirfenidon oder anderen experimentellen Therapien, Antikoagulantientherapien in Dosierung einer Vollantikoagulation oder hoch dosierte Gabe von Inhibitoren der Thrombozytenaggregation nicht zulässig.

Die SSc-ILD ist eine seltene, unheilbare und lebensverkürzende Erkrankung. Vor dem Hintergrund fehlender zugelassener Therapien der SSc-ILD wird MMF in vielen Ländern zur Behandlung der SSc-ILD eingesetzt, wobei die Häufigkeit des MMF-Gebrauchs hierbei zwischen den Ländern variiert. Diesem Umstand wurde in der global durchgeführten Studie SENSCIS mit der Möglichkeit, eine stabile MMF-Therapie fortzuführen, Rechnung getragen.

Um den Einfluss einer bestehenden und stabilen MMF-Therapie auf die Studienergebnisse zu untersuchen, war die Analyse der Ergebnisse hinsichtlich der MMF-Therapie als präspezifizierte Subgruppe im Studienprotokoll vorgesehen. Darüber hinaus werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse für diejenigen Patienten dargestellt, die zu Beginn der Studie keine MMF-Therapie erhalten haben (Non-MMF-Population).

BI sieht daher die Anforderungen an die Ausgestaltung von BSC in der SENSCIS Studie als adäquat umgesetzt an. Im vorliegenden Dossier wird somit der Zusatznutzen von Nintedanib plus BSC (Nintedanib-Arm) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (Placebo-Arm) bewertet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie SENSCIS

Die SENSCIS Studie wurden unter anderem in deutschen Studienzentren durchgeführt.

Das Durchschnittsalter aller Patienten der eingeschlossenen Studie von ca. 54 Jahren steht im Einklang mit der Prävalenzverteilung (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.3).

Wie in der SENSCIS Studie mit einem Frauenanteil von ca. 75%, tritt die SSc-ILD auch in der Versorgungsrealität bei Frauen 3- bis 4-mal häufiger auf als bei Männern (Mayes, 2003; Mayes et al., 2003; Steen & Medsger, 2007).

Die Verteilung der Patienten innerhalb der SSc bezogen auf die Subgruppen der dcSSc und lcSSc steht nach derzeitigen Erkenntnissen etwa im Verhältnis von 30% zu 60%, d. h. der Anteil der Patienten mit einer limitierten Form der SSc ist höher (Xanthouli et al., 2018). Aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit bei einer dcSSc eine SSc-ILD zu entwickeln ist in der Studie SENSCIS der Anteil der Patienten mit einer dcSSc im Vergleich zur lcSSc höher und spiegelt die epidemiologischen Beobachtungen zur SSc-ILD innerhalb der systemischen Sklerose gut wider (Walker et al., 2007).

Der Median des Auftretens von Nicht-Raynaud-Phänomenen zeigt eine bestehende Krankheitsdauer der SSc von fast dreieinhalb Jahren, welches bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Lungenbeteiligung im Verlauf der SSc nachvollziehbar ist und mit der Krankheitsdauer seit SSc-ILD-Diagnose in Einklang steht (etwa 2,5 Jahre).

Hinsichtlich des durchschnittlichen Fibrosegrads der Lunge zeigt sich nach den Kriterien von Goh et al. eine fortgeschrittene SSc-ILD (ein Fibroseanteil von >30% entspricht einem höhergradigen Fibroseausmaß (Goh et al., 2008)).

Der Anteil der Patienten mit einer MMF-Therapie liegt in dieser globalen Studie über den zuletzt verfügbaren Angaben zur Therapie der SSc-ILD aus dem EUSTAR-Register und beruht auf regionalen Unterschieden von Verordnungsmöglichkeiten und -verhalten (Adler et al., 2018).

Der überwiegende Anteil der Patienten zeigt eine weiße Abstammung. Für Nintedanib liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten.

Die in der SENSICIS Studie herangezogenen Kriterien zur Diagnostik der SSc bzw. SSc-ILD entsprechen den Empfehlungen der ACR/EULAR-Empfehlungen, die dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und im Versorgungsalltag zur Anwendung kommen (van den Hoogen et al., 2013).

Insgesamt lässt sich aus den Patientencharakteristika der Studie SENSICIS ableiten, dass es sich um eine repräsentative Population handelt, die einerseits die Heterogenität der SSc abbildet und gleichzeitig die Patienten über die gemeinsam vorliegende Organbeteiligung der SSc-ILD für das vorliegende Anwendungsgebiet vereint.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SENSCIS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die SENSCIS Studie wurde als doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, multinationale Studie durchgeführt.

Die Randomisierung erfolgte jeweils in adäquater Weise mittels Interactive Voice Response System bzw. Interactive Response Technology (IRT) und die Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie verdeckt, sodass weder der Patient noch die behandelnden Personen Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnten.

Die Auswertungskriterien für die Endpunkte waren in den Prüfplänen a priori definiert. Notwendige Protokolländerungen nach Studienbeginn wurden vor der Verfügbarkeit von Ergebnissen und einem möglichen Zugriff auf die Studiendaten durchgeführt, sodass eine Verzerrung ausgeschlossen werden kann. Die Ergebnisse wurden den Prüfplänen entsprechend ausgewertet und transparent und vollständig berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Der Patientenfluss der Studie SENSCIS sowie die Methodik und Ergebnisse der verwendeten Analysen sind transparent dargestellt.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	52 Wochen	Gesamtstudiodauer
Mortalität		
Tod		
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	nein	ja
FVC als Surrogat für Mortalität		
Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)	ja	ja
Absolute FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)	ja	nein
Absolute FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)	ja	nein
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)	nein	ja
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)	nein	ja
Morbidität		
SSc-ILD-bezogene Morbidität		
FVC als unmittelbar patientenrelevante Morbidität		
<i>Operationalisierungen des Endpunktes s. Mortalität</i>		
FACIT-Dyspnoe		
Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores	ja	ja
Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores	ja	ja
SSc-bezogene Morbidität		
mRSS		
Veränderung des mRSS	ja	ja
Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte	ja	nein
Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte	nein	ja
Digitale Ulzerationen		
Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen	ja	ja
HAQ-DI		
Veränderung des HAQ-DI-Scores	ja	ja
SHAQ VAS		
Veränderung der SHAQ VAS-Domänenscores	ja	ja
CRISS		
CRISS-Response	ja	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität / allgemeiner Gesundheitszustand		
SGRQ		
Veränderung des SGRQ-Gesamtscores	ja	ja
Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte	ja	nein
European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level (EQ-5D-5L)		
Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores	ja	ja

Endpunkt	52 Wochen	Gesamtstudiendauer
Allgemeiner Gesundheitszustand – Gesamteindruck des Patienten		
Veränderung des Patient Global VAS-Scores	ja	ja
Allgemeiner Gesundheitszustand – Gesamteindruck des Arztes		
Veränderung des Physician Global VAS-Scores	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Gesamtrate UE	ja	ja
Gesamtrate SUE	ja	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)	ja	ja
Präspezifizierte UE und UE nach SOC, PT		
UE von besonderem Interesse (AESI)	ja	ja
Safety Topics	ja	ja
Diarrhö differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad: ≥ 3 ; < 3) ^a	ja	ja
UE nach SOC und PT (UE, SUE) ^b	ja	ja
<p>a: ausschließlich das Ereignis Diarrhö (MedDRA PT) wurde nach CTCAE-Schweregrad erhoben</p> <p>b: Auswertungen nach SOC und PT gemäß MedDRA Version 21.1 für UE, die bei mindestens 10 Patienten (und bei mindestens 1% der Patienten) in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CRIS: Combined Response Index in Systemic Sclerosis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); mRSS: Modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score); PT: Preferred Term; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose), SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose), SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)</p>		

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen,

warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Endpunkt Zeit bis zum Tod

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Zeit bis zum Tod

Studie	Operationalisierung
SENSCIS (1199.214)	<u>Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache</u> Definition: Zeit von Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache, basierend auf allen verfügbaren Daten bis zum Studienende. Zensurierung von Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. Erhebung: durch den Prüfarzt

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache						
SENSCIS (1199.214)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Verblindung Endpunkterheber**
Die Datenerhebung für den Endpunkt Zeit bis zum Tod erfolgte in der Studie SENSCIS verblindet. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich.
- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
Die Auswertung der Studie SENSCIS erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set der Studie SENSCIS wich lediglich um vier Patienten, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Patienten ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und schloss alle verfügbaren Daten bis Studienende ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.
- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung**
Die Auswertungskriterien für den Endpunkt Zeit bis zum Tod waren in beiden Studien a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.
- **Sonstige Aspekte**
Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, TSAP und CTP ist für beide Studien transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Abschließend ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zum Tod ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

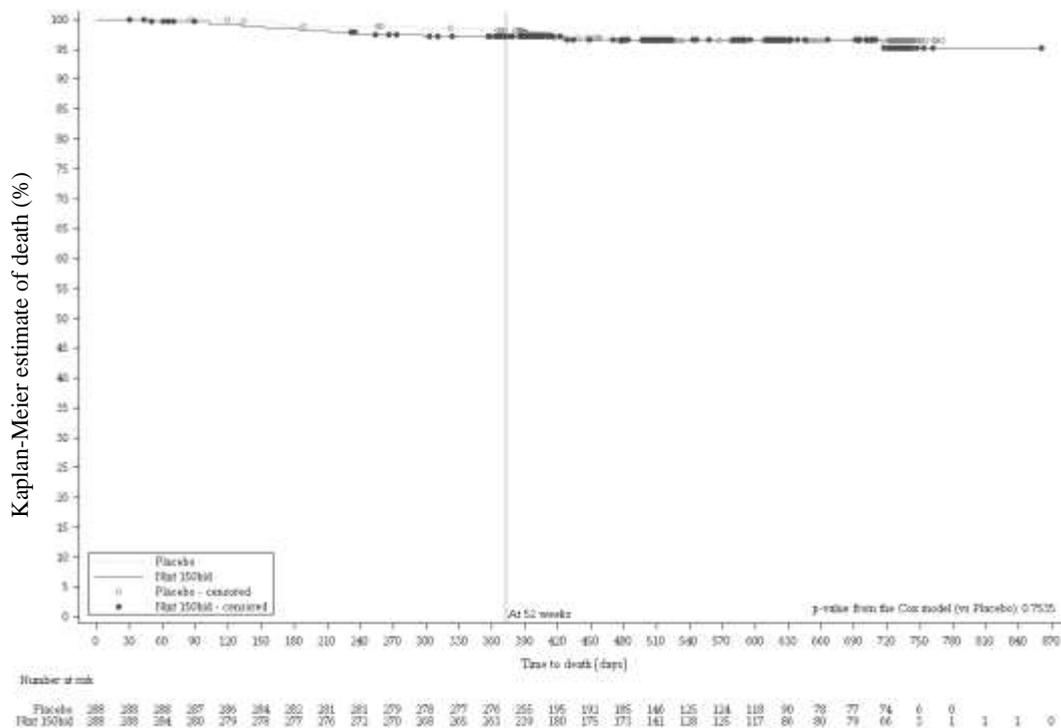
Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt Tod

Für den Endpunkt *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* zeigt sich in der Studie SENCIS kein statistisch signifikanter Effekt. Der Anteil der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten war für die untersuchten Populationen gering (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18: Ergebnisse für *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

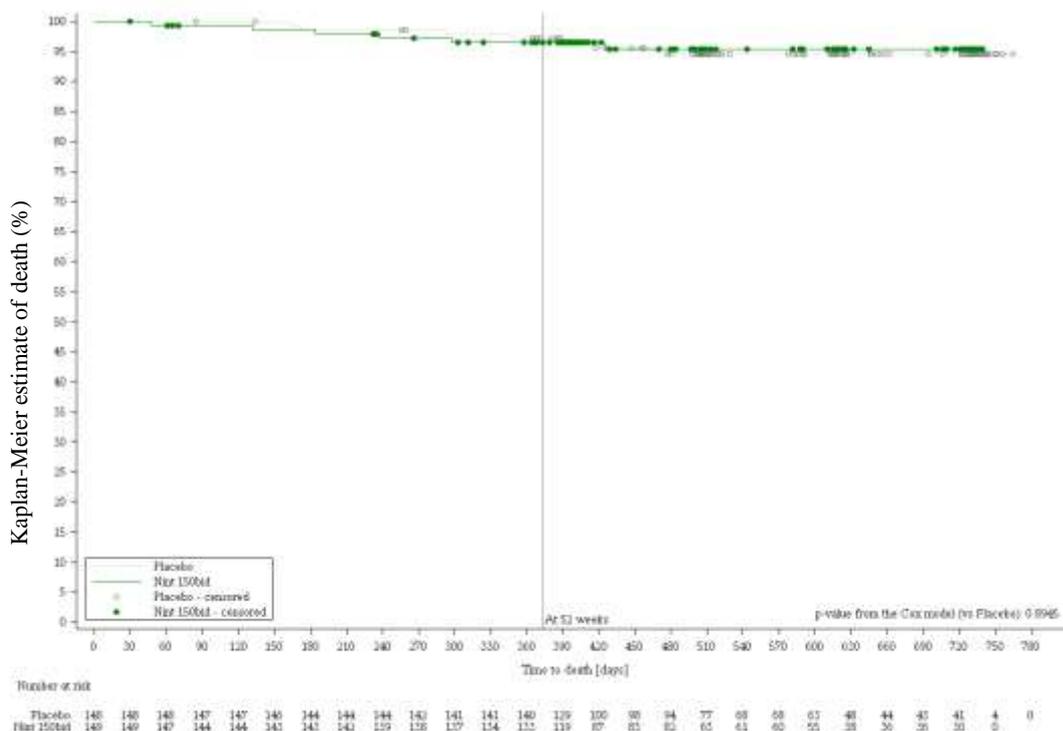
Endpunkt Studie SENCIS	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt ^d Nintedanib vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Überlebens- wahr- schein- lichkeit ^c	N ^a	n ^b (%)	Überlebens- wahr- schein- lichkeit ^c	HR [95% KI]	p- Wert
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache								
Gesamtpopulation								
Gesamt- studiendauer	288	10 (3,5)	0,952	288	9 (3,1)	0,965	1,16 [0,47; 2,84]	0,754
Non-MMF-Population								
Gesamt- studiendauer	149	6 (4,0)	0,954	148	7 (4,7)	0,946	0,93 [0,31; 2,77]	0,895
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis								
c: Überlebenswahrscheinlichkeit über die Gesamtstudiendauer								
d: HR [95% KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ATA-Status; p-Wert berechnet mittels Wald-Test								
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; CSR: Clinical Study Report (Studienbericht); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/ Mycophenolsäure als Natriumsalz; n.b.: nicht berechnet; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)								

Die folgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache*.



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt *Zeit bis zum Tod*, unabhängig von der Ursache für die Studie SENSICIS – Gesamtpopulation



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt *Zeit bis zum Tod*, unabhängig von der Ursache für die Studie SENSICIS – Non-MMF-Population

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.3 erläuterten Gründen wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Der Endpunkt Zeit bis zum Tod ist eindeutig definiert und objektiv zu erheben. Somit kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Forcierte Vitalkapazität

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von FVC

Studie	Operationalisierung
SENSCIS (1199.214)	<p><u>Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)</u> Die jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen war der primäre Endpunkt der Studie SENSCIS. Definition: Veränderung der FVC im Zeitverlauf.</p> <p><u>Absolute FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)</u> Definition: Anteil der Patienten mit einer absoluten FVC-Abnahme (% des Sollwertes) um >5%/>10% vom Ausgangswert zu Woche 52.</p> <p><u>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)</u> Definition: Zeit von Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt, an dem die jeweilige FVC-Abnahme aufgetreten ist oder eine (administrative) Zensurierung erfolgte, basierend auf allen verfügbaren Daten bis zum Studienende. Zensurierung von Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Wirksamkeitsmessung (spätestens an Tag 708). Zensurierung von Patienten ohne FVC-Messung zu Studienbeginn bzw. ohne eine Messung nach Studienbeginn zu Tag 1. Zensurierung von Patienten, die vor dem Eintreten einer absoluten FVC-Abnahme um $\geq 5\%$/$\geq 10\%$ (% des Sollwertes) verstarben, zum Zeitpunkt des Todes.</p> <p>Erhebung der FVC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zu Woche 0 (Ausgangswert), 2, 4, 6, 12, 24, 36, 52, (68, 84, 100) - durch den Prüfarzt, mittels Spirometer gemäß ATS/ERS Richtlinie (2005) - Test wurde dreifach in sitzender Position jeweils zur gleichen Tageszeit (± 90 Minuten) und

Studie	Operationalisierung
	ohne größere körperliche Belastung innerhalb von 12 Stunden vor der Erhebung durchgeführt. Studienteilnehmer wurden gebeten, am Tag der Erhebung nicht zu rauchen, kalte Temperaturen, Staub, Rauch und unangenehme Gerüche (z. B. Parfüm) zu vermeiden. Auswaschphase für Bronchodilatatortherapie von 24 Stunden (für langwirksame Wirkstoffe) bzw. 8 Stunden (für Wirkstoffe mit kurzer Halbwertszeit) vor Testdurchführung.
ATS: American Thoracic Society, ERS: European Respiratory Society, FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität), REML: Restricted Maximum Likelihood	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FVC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie		Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Absolute FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52: NRI	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Woche 52: WOCF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)							
SENSCIS (1199.214)	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; MI: Multiple Imputations; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); WOCF: Worst Observation Carried Forward							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für die Endpunkte zur FVC erfolgte in der Studie SENSCIS doppelblind. Die FVC ist zudem objektiv bestimmbar.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Studie SENSISCIS erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set der Studie SENSISCIS wick lediglich um vier Patienten, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Patienten ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Erhebungszeitpunkt ein (inkl. Daten von Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten). Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungskriterien für die FVC waren a priori definiert. Die Ergebnisse der Studie wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, TSAP und CTP ist transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

Endpunkt-Operationalisierung absolute FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)

Bei dieser Analyse gingen diejenigen Patienten in die Auswertung ein, deren FVC zu Woche 52 gegenüber dem individuellen Messwert zu Studienbeginn um mehr als 5% bzw. 10% absolut (bezogen auf den Sollwert) abgefallen war. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser präspezifiziert mittels NRI sowie post-hoc mittels WOCF-Methode ersetzt.

Bei höherem und/oder stark differenziellem Anteil fehlender Werte ist die interne Validität dieser Analysen allgemein kritischer zu bewerten. Insbesondere für die NRI besteht ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, da hier zu früheren Zeitpunkten vorliegende Messerwerte nicht berücksichtigt werden (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende).

Der Anteil der imputierten Werte war in den beiden Studienarmen unterschiedlich hoch. In der Gesamtpopulation lag für 16,3% der Patienten im Nintedanib-Arm sowie für 10,8% der Patienten im Placebo-Arm kein Messwert zu Woche 52 vor. In der NRI-Analyse der *absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)* machen die imputierten Werte damit einem Anteil von 51,1% der als FVC-Verschlechterungen gewerteten Beobachtungen im Nintedanib-Arm aus, gegenüber 30,4% im Placebo-Arm. Für die *absolute FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)* war der Anteil der imputierten Werten noch höher und lag bei 77,0% im Nintedanib-Arm gegenüber 59,6% im Placebo-Arm (Tabelle 4-23).

Das Ergebnis zum Endpunkt wird somit maßgeblich durch imputierte Daten beeinflusst. Die Interpretierbarkeit der NRI-Analyse der *absoluten FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)* ist daher eingeschränkt.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Abschließend ergibt sich für die Endpunkte zur FVC ein niedriges Verzerrungspotenzial, mit Ausnahme der NRI-Analyse zum Endpunkt *absolute FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)*, für die das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet wird.

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

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt FVC

Zusammenfassend zeigt sich für Patienten mit SSc-ILD unter der antifibrotischen Therapie mit Nintedanib ein konsistenter positiver Effekt hinsichtlich der Verlangsamung der FVC-Abnahme.

Die *jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)* war in der Studie SENSICIS im Nintedanib-Arm in beiden dargestellten Populationen (Gesamtpopulation, Non-MMF-Population) und zu beiden Analysezeitpunkten statistisch signifikant geringer als im Placebo-Arm. Eine *absolute FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)* trat zu Woche 52 bei statistisch signifikant weniger Patienten im Nintedanib-Arm auf (WOCF-Analyse; die NRI-Analyse wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials nicht zur Bewertung herangezogen). In den übrigen Analysen zur kategoriellen FVC-Abnahme zeigten sich gleichgerichtete, nicht signifikante Effekte.

Aus den in Abschnitt 4.2.5.2 (Abschnittsende) erläuterten Gründen wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die stetige FVC-Abnahme die Analyse über 52 Wochen herangezogen; für die kategorielle FVC-Abnahme die Ereigniszeitanalysen über die Gesamtstudiendauer.

Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die *jährliche FVC-Abnahme* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie SENSICIS	Behandlung	N ^a	jährliche Abnahme			Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo			
			Rate ^b	SE	95%-KI	Unterschied ^b	SE	95%-KI	P-Wert
Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)									
Gesamtpopulation									
52 Wochen (primäre Analyse)	Nintedanib	287	-52,4	13,8	[-79,6; -25,2]	40,95	19,38	[2,88; 79,01]	0,035
	Placebo	288	-93,3	13,5	[-120,0; -66,7]				
Gesamtstudiendauer ^{c,d}	Nintedanib	287	-54,9	11,1	[-76,7; -33,1]	33,97	15,56	[3,40; 64,54]	0,030
	Placebo	288	-88,8	10,9	[-110,3; -67,4]				
Non-MMF-Population									
52 Wochen	Nintedanib	149	-62,4	20,0	[-101,7; -23,1]	55,58	28,04	[0,38; 110,79]	0,048
	Placebo	148	-118,0	19,7	[-156,7; -79,2]				

Endpunkt Studie SENCIS	Behandlung	N ^a	jährliche Abnahme			Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo			
			Rate ^b	SE	95%-KI	Unterschied ^b	SE	95%-KI	P-Wert
Gesamtstudiodauer ^{c,d}	Nintedanib	149	-54,2	16,0	[-85,7; -22,7]	60,80	22,35	[16,79; 104,81]	0,007
	Placebo	148	-115,0	15,6	[-145,7; -84,2]				

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten
b: berechnet mittels Random Intercept- und Random Slope-Modell (REML-Schätzung) unter Berücksichtigung aller vorhandenen Messwerte bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende (inklusive der FVC-Werte nach Behandlungsabbruch). Das Modell schließt die festen Effekte für Behandlung, ATA-Status, Geschlecht, Größe, Alter und Ausgangswert der FVC (ml) sowie die Interaktionsterme Ausgangswert×Zeit und Behandlung×Zeit und die zufälligen Effekte (patientenspezifischer Intercept und Zeiteffekt) ein
c: aufgrund des Studiendesigns nimmt die Anzahl der Patienten, die über die Gesamtstudiodauer noch unter Beobachtung stehen, zu jeder nach Woche 52 folgenden Visite (Woche 68, 84, 100) ab (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; CSR: Clinical Study Report (Studienbericht); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; n.b.: nicht berechnet; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); REML: Restricted Maximum Likelihood; SE: Standard Error (Standardfehler); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)

Werte zu Studienbeginn und Studienende

Tabelle 4-22: Werte zu Studienbeginn und Studienende für FVC (ml)

Studie SENCIS	Nintedanib				Placebo			
	N ^a	MW (SD)	Me- dian	Spann- weite	N ^a	MW (SD)	Me- dian	Spann- weite
Werte für FVC (ml)								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	288	2458,5 (735,9)	2361,0	958 - 5862	288	2541,0 (815,5)	2402,0	1055 - 5386
Woche 52	241	2436,7 (755,3)	2373,0	829 - 6020	257	2450,3 (809,4)	2301,0	860 - 5386
Gesamtstudiodauer ^b	71	2446,3 (802,6)	2313,0	791 - 4480	68	2666,0 (960,9)	2408,0	1205 - 5309
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	149	2423,1 (747,8)	2293,0	958 - 5862	148	2503,4 (819,2)	2366,5	1055 - 5386
Woche 52	125	2386,3 (812,1)	2224,0	829 - 6020	130	2402,3 (803,3)	2288,5	860 - 5195
Gesamtstudiodauer ^b	32	2394,3 (771,5)	2220,0	1139 - 4480	39	2574,2 (965,4)	2208,0	1205 - 5256

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten
b: aufgrund des Studiendesigns nimmt die Anzahl der Patienten, die über die Gesamtstudiodauer noch unter Beobachtung stehen, zu jeder nach Woche 52 folgenden Visite (Woche 68, 84, 100) ab (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).
EOT: End of Treatment (Behandlungsende); MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire

Absolute FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)

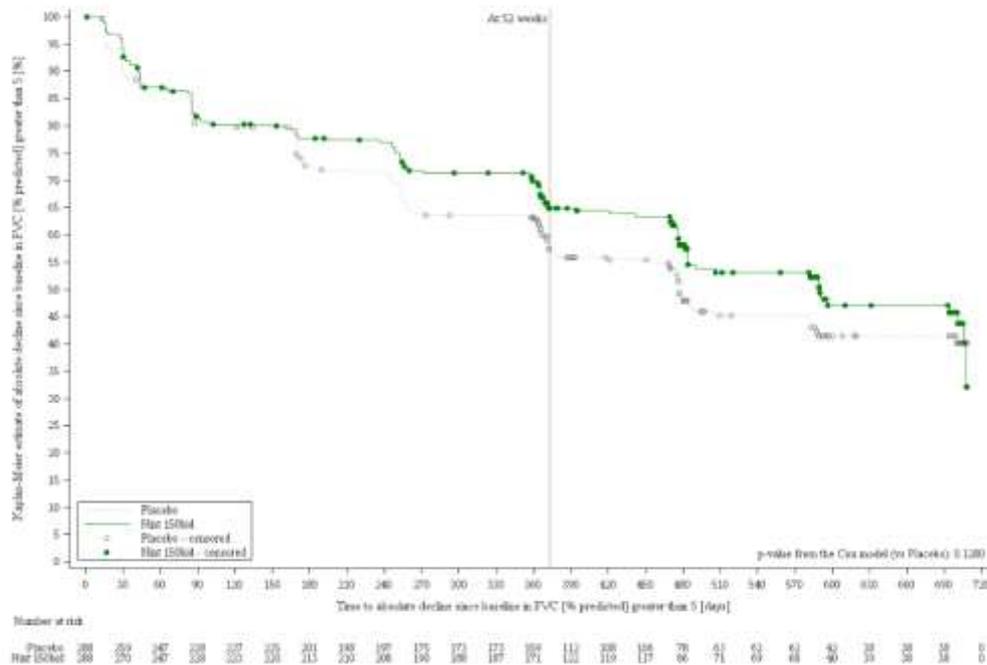
Tabelle 4-23: Ergebnisse für *absolute FVC-Abnahme um >5%/10% (% des Sollwertes)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52

Endpunkt Studie SENSCIS	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	imputierte Werte x ^c (% von N; % von n (nur NRI))	N ^a	n ^b (%)	imputierte Werte x ^c (% von N; % von n (nur NRI))	OR [95%-KI] ^d	P-Wert ^e
Absolute FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)								
Gesamtpopulation								
WOCF	287	59 (20,6)	46 (16,0)	288	82 (28,5)	31 (10,8)	0,65 [0,44; 0,96]	0,029
NRI	288	92 (31,9)	47 (16,3; 51,1)	288	102 (35,4)	31 (10,8; 30,4)	0,86 [0,61; 1,21]	0,386
Non-MMF-Population								
WOCF	149	38 (25,5)	24 (16,1)	148	46 (31,1)	18 (12,2)	0,76 [0,46; 1,26]	0,288
NRI	149	53 (35,6)	24 (16,1; 45,3)	148	57 (38,5)	18 (12,2; 31,6)	0,88 [0,55; 1,41]	0,598
Absolute FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)								
Gesamtpopulation								
WOCF	287	20 (7,0)	46 (16,0)	288	24 (8,3)	31 (10,8)	0,82 [0,44; 1,52]	0,534
NRI	288	61 (21,2)	47 (16,3; 77,0)	288	52 (18,1)	31 (10,8; 59,6)	1,22 [0,81; 1,84]	0,348
Non-MMF-Population								
WOCF	149	16 (10,7)	24 (16,1)	148	17 (11,5)	18 (12,2)	0,93 [0,45; 1,91]	0,836
NRI	149	35 (23,5)	24 (16,1; 68,6)	148	34 (23,0)	18 (12,2; 52,9)	1,03 [0,60; 1,76]	0,920
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis								
c: Anzahl der imputierten Werte								
d: OR [95% KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Ein OR kleiner eins zeigt ein geringeres Risiko an, das Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden								
e: p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach ATA-Status berechnet								
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; CTR: Clinical Study Report (klinischer Studienbericht); FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; n.e.: nicht erhoben; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); WOCF: Worst Observation Carried Forward								

Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)Tabelle 4-24: Ergebnisse für *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5%/10% (% des Sollwertes)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtstudiendauer

Endpunkt Studie SENSICIS	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt ^d Nintedanib vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit ^c	N ^a	n ^b (%)	Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit ^c	HR [95% KI]	p-Wert
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)								
Gesamtpopulation								
Gesamtstudiendauer	288	125 (43,4)	0,321	288	144 (50,0)	0,401	0,83 [0,65; 1,06]	0,128
Non-MMF-Population								
Gesamtstudiendauer	149	72 (48,3)	0,360	148	82 (55,4)	0,338	0,93 [0,67; 1,27]	0,634
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)								
Gesamtpopulation								
Gesamtstudiendauer	288	45 (15,6)	0,743	288	60 (20,8)	0,702	0,76 [0,52; 1,12]	0,165
Non-MMF-Population								
Gesamtstudiendauer	149	30 (20,1)	0,673	148	38 (25,7)	0,610	0,85 [0,53; 1,37]	0,509
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis, Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt ihres letzten verfügbaren FVC-Werts oder zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. War dieser Wert nach Tag 708 (Woche 100), wurde der Patient zu diesem Zeitpunkt zensiert. Patienten ohne Wert nach Baseline wurde zum Zeitpunkt Tag 1 zensiert.								
c: Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit über 100 Wochen								
d: HR [95%-KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung und Ausgangswert als Kovariablen, stratifiziert nach ATA-Status; p-Wert berechnet mittels Wald-Test								
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/ Mycophenolsäure als Natriumsalz; n.b.: nicht berechnet; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)								

Die folgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5%/10% (% des Sollwertes)*.



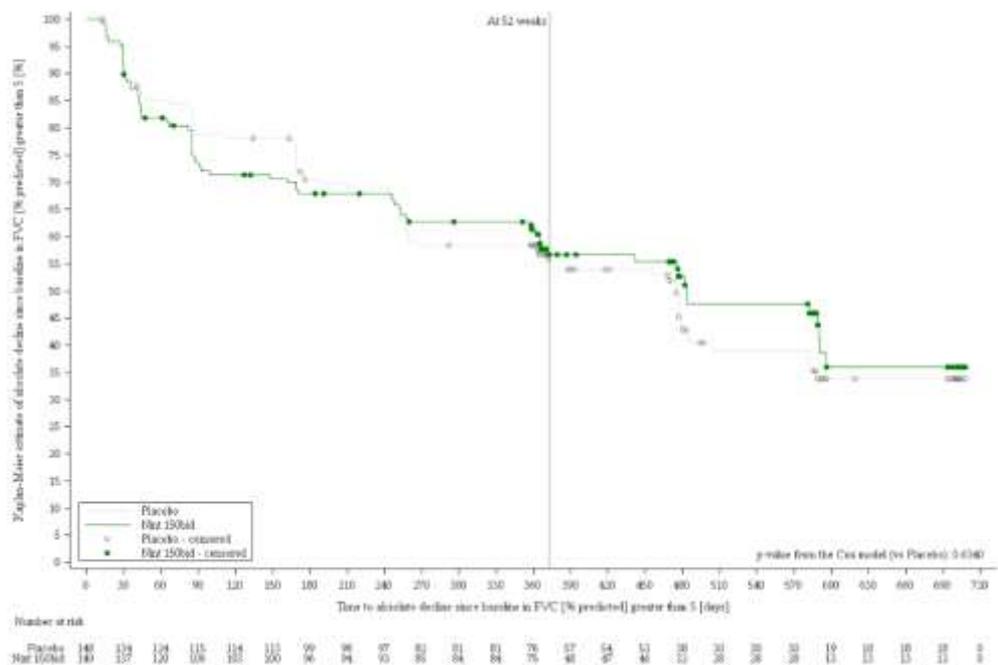
Quelle:(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)* für die Studie SENCIS – Gesamtpopulation



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)* für die Studie SENCIS – Gesamtpopulation



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)* für die Studie SENCIS – Non-MMF-Population



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)* für die Studie SENCIS – Non-MMF-Population

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.3 erläuterten Gründen wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Die Bestimmung der FVC wurde in den Studien anhand eines standardisierten spirometrischen Verfahrens nach den Kriterien der ATS/ERS durchgeführt. Der Endpunkt FVC ist eindeutig definiert und objektiv zu erheben. Eine Abnahme der FVC um 5% bzw. 10% ist in der Literatur mit einem erhöhten Sterberisiko verknüpft, die gewählten Responsekriterien entsprechen daher geeigneten Schwellenwerten zur Beurteilung der Mortalität. Für die drei Endpunkte kann somit von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.2.1 Endpunkt FACIT-Dyspnoe

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von *FACIT-Dyspnoe*

Studie	Operationalisierung
SENSCIS (1199.214)	<p><u>Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores</u></p> <p>Definition: Absolute Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores gegenüber dem Ausgangswert über den Analysezeitraum.</p> <p>Werte: 27,7 bis 75,9</p> <p>Interpretation: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verschlechterung.</p> <p><u>Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores</u></p> <p>Definition: Absolute Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Score gegenüber dem Ausgangswert über den Analysezeitraum.</p> <p>Werte: 29,7 bis 76,7</p> <p>Interpretation: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verschlechterung.</p> <p>Erhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zu Woche 0 (Ausgangswert), 24, 52; falls mit der Visite zu Woche 52 nicht auch das Behandlungsende erreicht war (EOT-Visite), fand die Erhebung nochmals einmalig zum Behandlungsende (EOT-Visite zu Woche 68, 84 oder 100) statt. - durch den Patienten
EOT: End of Treatment (Behandlungsende); FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *FACIT-Dyspnoe* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie		Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores (Teil 1)							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores (Teil 2)							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den FACIT-Dyspnoe erfolgte doppelblind.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der SENSCIS Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set wick lediglich um vier Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe. In der MMRM-Auswertung wurden alle Studienteilnehmer des Treated Set eingeschlossen, für die neben dem Ausgangswert zumindest ein weiterer Wert vorlag.

Rücklaufquoten:

Der Anteil der Patienten, die die Fragebögen zum Studienbeginn, zu Woche 24 und zu Woche 52 ausreichend ausfüllten, betrug für den FACIT-Dyspnoe Teil 1 und den FACIT-Dyspnoe Teil 2 mehr als 85%, bezogen auf die Zahl der randomisierten Studienteilnehmer. Dabei unterschieden sich die Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen um weniger als 5%. Somit liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor (Tabelle 4-27).

Entsprechend dem Studiendesign war für einen Teil der Patienten mit Woche 52 das Studienende erreicht. Für diejenigen Patienten, die nach Woche 52 noch an der Studie teilnahmen (N=402), fand nochmals einmalig zum Behandlungsende (EOT-Visite zu Woche 68, 84 oder 100) eine Erhebung FACIT-Dyspnoe statt (s. auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende). Zum Behandlungsende betrug die Rücklaufquote für den FACIT-Dyspnoe in etwa 80%. Die Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen unterschieden sich um weniger als 5% (Tabelle 4-27).

Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für *FACIT-Dyspnoe* (Teil 1, Teil 2) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragebogen Zeitpunkt	Gesamtpopulation		Non-MMF-Population	
	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a		Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a	
	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
FACIT-Dyspnoe Atemnot (Teil 1)				
Baseline	283 / 288 (98,3)	285 / 288 (99,0)	147 / 149 (98,7)	146 / 148 (98,6)
Woche 24	272 / 288 (94,4)	279 / 288 (96,9)	141 / 149 (94,6)	145 / 148 (98,0)
Woche 52	250 / 281 (89,0)	257 / 285 (90,2)	129 / 145 (89,0)	128 / 146 (87,7)
Behandlungsende ^b	165 / 202 (81,7)	166 / 200 (83,0)	78 / 99 (78,8)	82 / 104 (78,8)
FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen (Teil 2)				
Baseline	285 / 288 (99,0)	287 / 288 (99,7)	148 / 149 (99,3)	147 / 148 (99,3)
Woche 24	274 / 288 (95,1)	282 / 288 (97,9)	142 / 149 (95,3)	146 / 148 (98,6)
Woche 52	254 / 281 (90,4)	257 / 285 (90,2)	131 / 145 (90,3)	128 / 146 (87,7)
Behandlungsende ^b	165 / 202 (81,7)	166 / 200 (83,0)	79 / 99 (79,8)	82 / 104 (78,8)
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)				
a: alle Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben waren.				
b: falls mit der Visite zu Woche 52 nicht auch das Behandlungsende erreicht war (EOT-Visite), fand die Erhebung nochmals einmalig zum Behandlungsende statt (EOT-Visite zu Woche 68, 84 oder 100). Die Rücklaufquoten zum Zeitpunkt Behandlungsende wurden auf Basis derjenigen Patienten berechnet, die die Studie nicht aufgrund des Studiendesigns beendet hatten und zu Zeitpunkt der Erhebung nicht verstorben waren.				
EOT: End of Treatment (Behandlungsende); FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungskriterien für den FACIT-Dyspnoe waren a priori definiert. Die Ergebnisse der Studie wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, TSAP und CTP ist transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Abschließend ergibt sich für den FACIT - Dyspnoe ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt FACIT-Dyspnoe

In der Studie SENCIS ergab sich im Studienverlauf sowohl unter Nintedanib als auch unter Placebo über beide Populationen und Analysezeitpunkte eine geringfügige Verschlechterung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores. Der Behandlungsunterschied war jeweils nicht statistisch signifikant.

In Bezug auf die Veränderung des FACIT-Funktionale Limitationen-Scores zeigte sich zu Woche 52 in beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib, dessen klinische Relevanz jedoch auf der Basis von Hedges' g nicht gesichert ist. Über die Gesamtstudiendauer war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant.

Aus den in Abschnitt 4.2.5.2 (Abschnittsende) erläuterten Gründen werden zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt FACIT-Dyspnoe die Analysen über 52 Wochen herangezogen.

Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores und Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores und Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

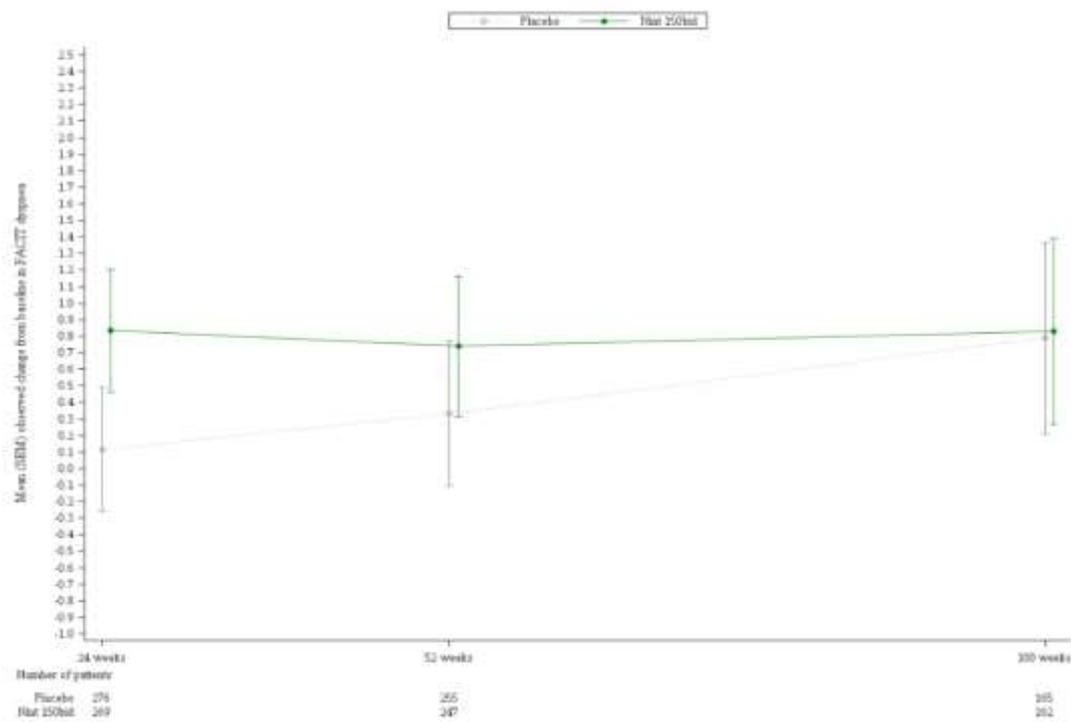
Endpunkt Studie SENCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores (Teil 1)						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	283	47,0 (9,6)	47,3 (10,0)	0,99 (0,42)	0,64 [-0,51; 1,79] 0,273
	Placebo	285	45,7 (9,9)	46,2 (10,5)	0,34 (0,41)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	283	47,0 (9,6)	46,9 (9,7)	1,22 (0,50)	0,42 [-0,95; 1,80] 0,544
	Placebo	285	45,7 (9,9)	45,0 (10,0)	0,80 (0,49)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	147	45,6 (9,6)	46,0 (10,0)	0,89 (0,58)	0,28 [-1,34; 1,90] 0,733
	Placebo	146	44,5 (9,8)	45,3 (11,0)	0,61 (0,58)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	147	45,6 (9,6)	46,4 (10,3)	1,67 (0,74)	0,64 [-1,41; 2,70] 0,537
	Placebo	146	44,5 (9,8)	44,0 (9,8)	1,02 (0,73)	

Endpunkt Studie SENCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores (Teil 2)						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	285	46,9 (9,8)	47,8 (10,3)	1,63 (0,38)	1,39 [0,33; 2,46] 0,010
	Placebo	287	45,8 (9,5)	46,0 (9,9)	0,23 (0,38)	Hedges' g: 0,23 [0,05; 0,40]
zum Studienende ^c	Nintedanib	285	46,9 (9,8)	46,6 (9,8)	1,19 (0,49)	0,76 [-0,60; 2,12] 0,272
	Placebo	287	45,8 (9,5)	44,8 (9,9)	0,43 (0,49)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	148	45,2 (9,2)	46,4 (9,9)	1,66 (0,56)	1,73 [0,17; 3,28] 0,030
	Placebo	147	44,9 (9,8)	44,8 (10,2)	-0,06 (0,56)	Hedges' g: 0,27 [0,03; 0,51]
zum Studienende ^c	Nintedanib	148	45,2 (9,2)	46,2 (10,1)	1,78 (0,76)	1,30 [-0,79; 3,39] 0,222
	Placebo	147	44,9 (9,8)	43,6 (9,8)	0,48 (0,74)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten						
b: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert ×Visite						
c: für Patienten, die entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 noch in der Studie verblieben, wurde der Fragebogen FACIT-Dyspnoe nur noch einmalig zur EOT-Visite (Behandlungsende) zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben und zu einem Messzeitpunkt zusammengefasst. Da entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 nur noch 402 Patienten an der Studie teilnahmen, liegt zudem nicht für alle Patienten ein Messwert zur EOT-Visite vor (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)						
Ein höherer Wert steht für eine höhere subjektiv empfundene Atemnot bzw. Funktionseinschränkung						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; EOT: End of Treatment (Behandlungsende); FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)						

Werte über den Studienverlauf

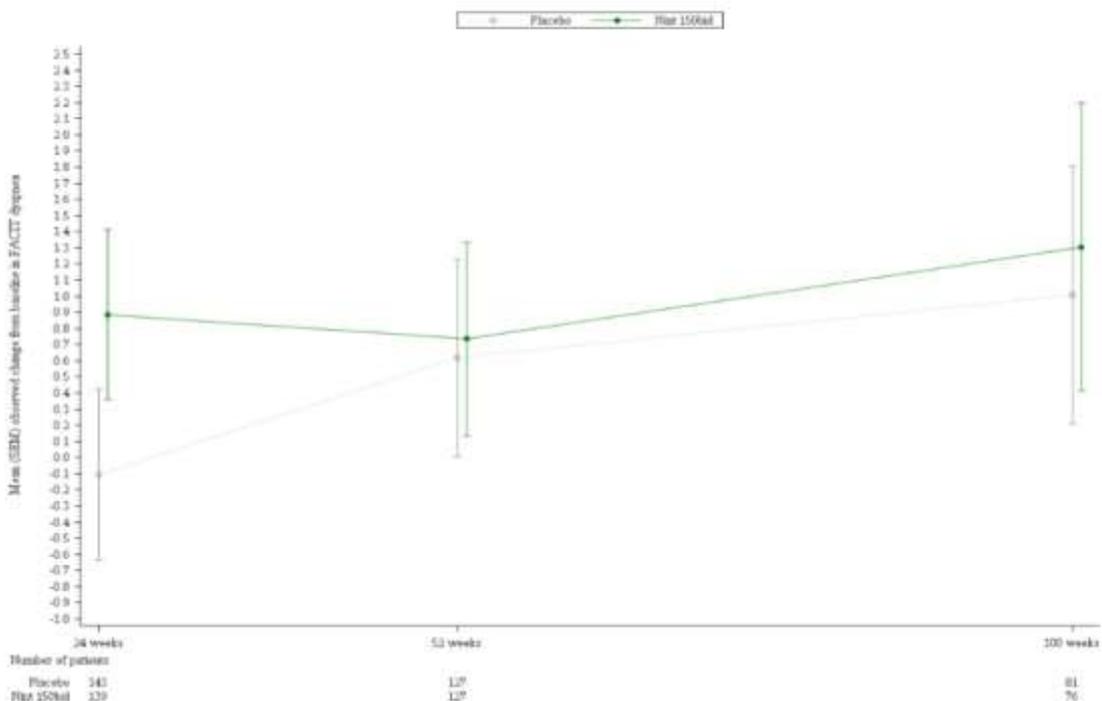
Tabelle 4-29: Werte im Studienverlauf für FACIT

Studie SENSCIS	Nintedanib				Placebo			
	N ^a	MW (SD)	Median	Spannweite	N ^a	MW (SD)	Median	Spannweite
Werte im Studienverlauf für FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores (Teil 1)								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	283	47,0 (9,6)	46,4	28 – 72	285	45,7 (9,9)	46,4	28 – 76
Woche 24	272	47,5 (9,9)	46,4	28 – 76	279	45,6 (10,1)	45,2	28 – 72
Woche 52	250	47,2 (10,0)	47,6	28 – 76	257	46,2 (10,5)	46,4	28 – 76
Woche 68/84/100 ^b	165	46,7 (9,8)	46,4	28 – 76	166	45,0 (9,9)	45,2	28 – 70
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	147	45,6 (9,6)	45,2	28 – 72	146	44,5 (9,8)	45,2	28 – 70
Woche 24	141	46,2 (9,2)	46,4	28 – 76	145	44,5 (10,3)	43,8	28 – 70
Woche 52	129	45,9 (9,9)	46,4	28 – 76	128	45,2 (11,0)	44,5	28 – 76
Woche 68/84/100 ^b	78	46,1 (10,3)	46,4	28 – 76	82	43,9 (9,8)	45,2	28 – 70
Werte im Studienverlauf für FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores (Teil 2)								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	285	46,9 (9,8)	46,5	30 – 73	287	45,8 (9,5)	46,5	30 – 67
Woche 24	274	47,5 (10,4)	46,5	30 – 77	282	45,8 (10,3)	45,2	30 – 69
Woche 52	254	47,7 (10,3)	46,5	30 – 77	257	46,0 (9,9)	45,2	30 – 73
Woche 68/84/100 ^b	165	46,5 (9,8)	46,5	30 – 77	166	44,8 (9,9)	45,2	30 – 69
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	148	45,2 (9,2)	43,8	30 – 73	147	44,9 (9,8)	45,2	30 – 67
Woche 24	142	46,0 (9,5)	45,2	30 – 77	146	44,9 (10,8)	45,2	30 – 69
Woche 52	131	46,3 (9,9)	45,2	30 – 77	128	44,8 (10,2)	45,2	30 – 71
Woche 68/84/100 ^b	79	46,1 (10,0)	45,2	30 – 77	82	43,6 (9,8)	44,5	30 – 69
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: für Patienten, die entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 noch in der Studie verblieben, wurde der Fragebogen FACIT-Dyspnoe nur noch einmalig zur EOT-Visite (Behandlungsende) zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben. Daher liegen nicht für alle Patienten Messwerte nach Woche 52 vor (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)								
Ein höherer Wert steht für eine höhere subjektiv empfundene Atemnot bzw. Funktionseinschränkung								
EOT: End of Treatment (Behandlungsende); FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)								



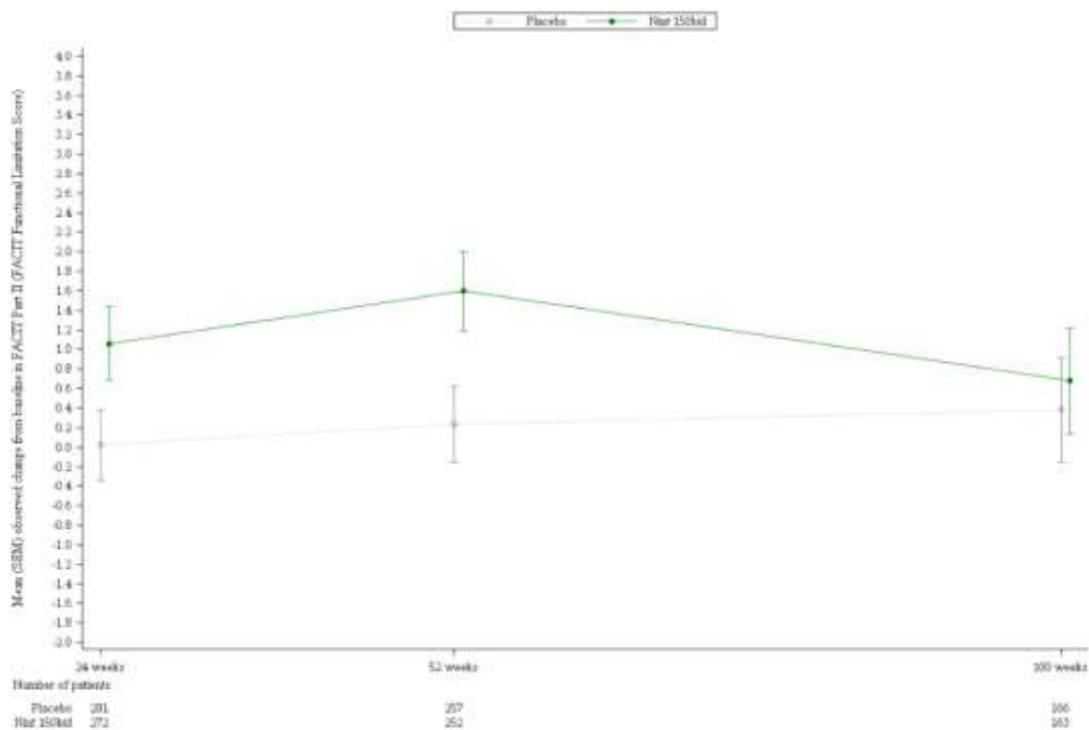
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 10: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores – Gesamtpopulation



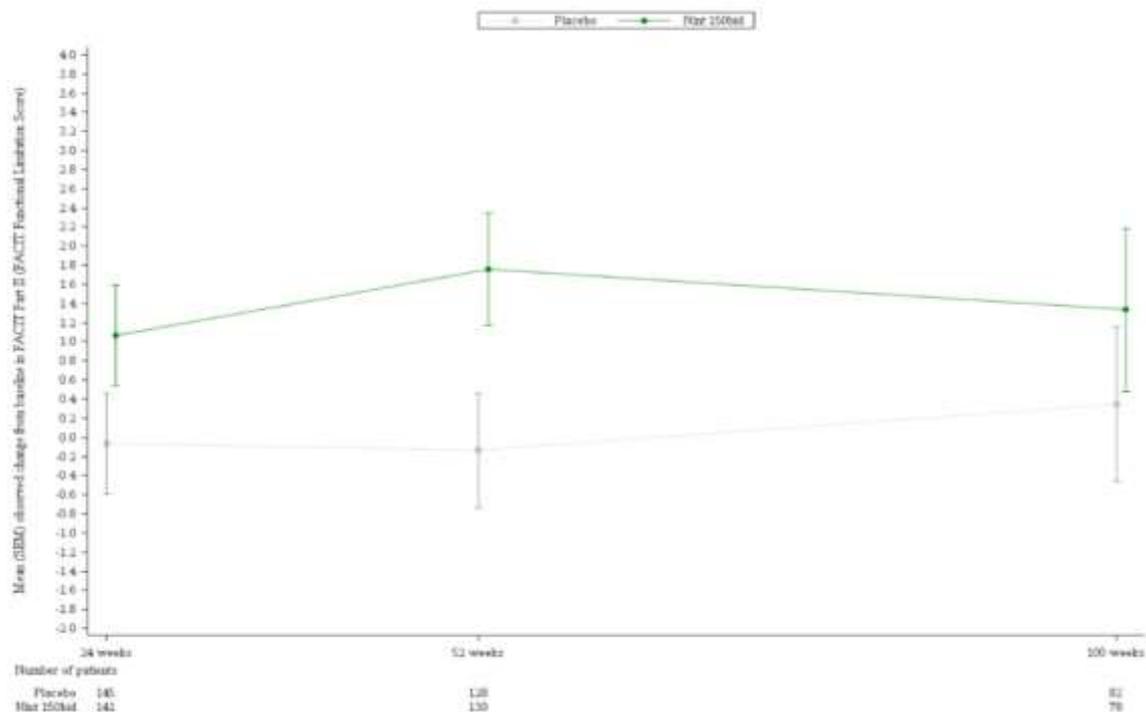
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 11: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores – Non-MMF-Population



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 12: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores – Gesamtpopulation



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 13: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores – Non-MMF-Population

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.3 erläuterten Gründen wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Der *FACIT-Dyspnoe* wird durch den Patienten erhoben. Die beiden Endpunkte *Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores* und *Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores* sind eindeutig definiert und können standardisiert erhoben werden. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.2 Endpunkt Modified Rodnan Skin Score (mRSS)

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von *mRSS*

Studie	Operationalisierung
SENSCIS (1199.214)	<p><u>Veränderung des mRSS</u> Definition: Absolute Veränderung des mRSS gegenüber dem Ausgangswert über den Analysezeitraum. Werte: 0 bis 51 Interpretation: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Zunahme der Hautverdickung.</p> <p><u>Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte</u> Definition: Anteil Patienten [%] mit einer absoluten Abnahme mRSS ≥ 5 Punkten vom Ausgangswert zu Woche 52</p> <p><u>Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte</u> Definition: Zeit von Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt, an dem die mRSS-Verschlechterung aufgetreten ist, basierend auf allen verfügbaren Daten bis zum Studienende. Zensurierung von Patienten ohne Ereignis bei der letzten Wirksamkeitsmessung (spätestens an Tag 708). Patienten ohne mRSS-Messung zu Studienbeginn bzw. ohne eine Messung nach Studienbeginn wurden an Tag 1 zensuriert. Zensurierung von Patienten, die vor dem Eintreten einer Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte verstarben, zum Zeitpunkt des Todes.</p>

<p>Erhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zu Woche 0 (Ausgangswert), 12, 24, 36, 52, (68, 84, 100) - durch den Prüfarzt mittels Tastuntersuchung - Untersuchung von 17 Körperstellen: Gesicht, Brustbereich, Abdomen, sowie jeweils links- und rechtsseitig Finger, Oberarme, Unterarme, Oberschenkel, Unterschenkel, Handrücken und Fußrücken. Jeder untersuchten Körperstelle wird ein Wert zwischen 0 (normale Haut) und 3 (schwerwiegende Verdickung) zugeordnet. Die Summe dieser individuellen Werte ergibt den mRSS.
MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures, mRSS: modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score)

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für mRSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie		Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Veränderung des mRSS							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52: NRI	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Woche 52: WOCF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte							
SENSCIS (1199.214)	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; mRSS: Modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score); NRI: Non-Responder Imputation; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); WOCF: Worst Observation Carried Forward							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber
Die Datenerhebung für die Endpunkte zu mRSS erfolgte doppelblind.
- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Die Auswertung der SENCIS Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set wick lediglich um vier Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit war die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
Die Auswertungskriterien für mRSS waren a priori definiert. Die Ergebnisse der Studie wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.
- Sonstige Aspekte
Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, TSAP und CTP ist transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

Endpunkt-Operationalisierung Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte

Bei dieser Analyse gingen diejenigen Patienten in die Auswertung ein, deren mRSS zu Woche 52 gegenüber dem individuellen Messwert zu Studienbeginn absolut um mindestens 5 Punkte angestiegen war. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser präspezifiziert mittels NRI sowie post-hoc mittels WOCF-Methode ersetzt.

Bei höherem und/oder stark differenziellem Anteil fehlender Werte ist die interne Validität dieser Analysen allgemein kritischer zu bewerten. Insbesondere für die NRI besteht ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, da hier zu früheren Zeitpunkten vorliegende Messerwerte nicht berücksichtigt werden (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende).

Der Anteil der imputierten Werte war in den beiden Studienarmen unterschiedlich hoch. In der Gesamtpopulation lag für 14,2% der Patienten im Nintedanib-Arm sowie für 11,1% der Patienten im Placebo-Arm kein Messwert zu Woche 52 vor. In der NRI-Analyse machen die imputierten Werte damit einem Anteil von 73,2% der als mRSS-Verschlechterungen gewerteten Beobachtungen im Nintedanib-Arm aus, gegenüber 62,7% im Placebo-Arm (Tabelle 4-33).

Das Ergebnis zum Endpunkt wird somit maßgeblich durch imputierte Daten beeinflusst. Die Interpretierbarkeit der NRI-Analyse der *Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte* ist daher eingeschränkt.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Abschließend ergibt sich für die Endpunkte zu mRSS ein niedriges Verzerrungspotenzial, mit Ausnahme der NRI-Analyse zum Endpunkt *Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte*, für die das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet wird.

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

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt mRSS

Für den Endpunkt mRSS zeigte sich für die stetige Auswertung zu beiden Analysezeitpunkten für beide Behandlungsgruppen jeweils eine Verbesserung der Hautdicke. Für die *Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte* zu Woche 52 war ein vergleichbares Quotenverhältnis zu beobachten (WOCF-Analyse; die NRI-Analyse wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials nicht zur Bewertung herangezogen). Über die Gesamtstudiedauer kam es bei 11,1% (Nintedanib) gegenüber 13,9% (Placebo) der Patienten der Gesamtpopulation zu einer *Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte*; in der Non-MMF-Population war dies bei 14,1% (Nintedanib) gegenüber 16,2% (Placebo) der Fall. Für keine der untersuchten Endpunkt-Operationalisierungen ließ sich ein statistisch signifikanter Effekt nachweisen.

Veränderung des mRSS

Tabelle 4-32: Ergebnisse für *Veränderung des mRSS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des mRSS						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	288	11,3 (9,2)	8,7 (7,5)	-2,17 (0,27)	-0,21 [-0,94; 0,53]; 0,579
	Placebo	286	10,9 (8,8)	9,0 (7,7)	-1,96 (0,26)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	288	11,3 (9,2)	7,0 (6,3)	-2,83 (0,41)	-0,59 [-1,73; 0,56]; 0,314
	Placebo	286	10,9 (8,8)	8,4 (7,9)	-2,24 (0,42)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	149	10,3 (8,9)	8,2 (7,7)	-1,64 (0,41)	-0,45 [-1,57; 0,67] 0,428
	Placebo	147	10,5 (9,2)	8,9 (8,0)	-1,19 (0,40)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	149	10,3 (8,9)	7,9 (6,6)	-1,93 (0,63)	-0,37 [-2,12; 1,37] 0,675
	Placebo	147	10,5 (9,2)	9,7 (8,7)	-1,56 (0,62)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten						
b: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite						
c: aufgrund des Studiendesigns nimmt die Anzahl der Patienten, die über die Gesamtstudiedauer noch unter Beobachtung standen, zu jeder nach Woche 52 folgenden Visite (Woche 68, 84, 100) ab (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)						

Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Ein niedriger Punktwert steht für eine geringere Hautverdickung						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natrium- salz; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; mRSS: Modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)						

Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte

Tabelle 4-33: Ergebnisse für *Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52

Endpunkt Studie SENSCIS	Nintedanib			Placebo			Behandlungs- effekt	p- Wert ^e
	N ^a	n ^b (%)	imputierte Werte x ^c (% von N; % von n (nur NRI))	N ^a	n ^b (%)	imputierte Werte x ^c (% von N; % von n (nur NRI))	OR [95%-KI] ^d	
Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte								
Gesamtpopulation								
WOCF	284	18 (6,3)	37 (13,0)	284	18 (6,3)	30 (10,6)	1,02 [0,51; 2,01]	0,963
NRI	288	56 (19,4)	41 (14,2; 73,2)	288	51 (17,7)	32 (11,1; 62,7)	1,13 [0,74; 1,72]	0,575
Non-MMF-Population								
WOCF	147	13 (8,8)	22 (15,0)	145	12 (8,3)	15 (10,3)	1,08 [0,47; 2,47]	0,858
NRI	149	35 (23,5)	24 (16,1; 68,6)	148	29 (19,6)	17 (11,5; 58,6)	1,26 [0,72; 2,21]	0,410
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: Anzahl Patienten mit Ereignis								
c: Anzahl der imputierten Werte								
d: OR [95% KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Ein OR kleiner eins zeigt ein geringeres Risiko an, das Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden								
e: p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach ATA-Status berechnet								
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; CTR: Clinical Study Report (klinischer Studienbericht); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; mRSS: Modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); WOCF: Worst observation carried forward								

Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte

Tabelle 4-34: Ergebnisse für *Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtstudiendauer

Endpunkt Studie	Nintedanib	Placebo	Behandlungseffekt ^d Nintedanib vs. Placebo
--------------------	------------	---------	--

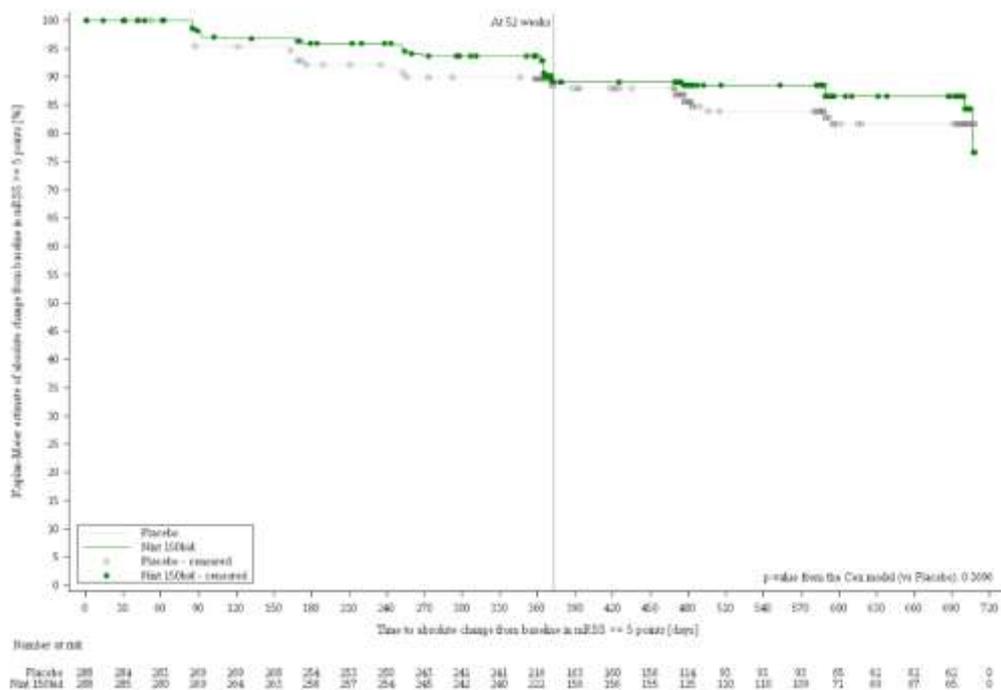
SENSCIS	N ^a	n ^b (%)	Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit ^c	N ^a	n ^b (%)	Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit ^c	HR [95% KI]	p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥5 Punkte								
Gesamtpopulation								
Gesamtstudiendauer	288	32 (11,1)	0,767	288	40 (13,9)	0,817	0,81 [0,51; 1,29]	0,370
Non-MMF-Population								
Gesamtstudiendauer	149	21 (14,1)	0,167	148	24 (16,2)	0,790	0,90 [0,50; 1,61]	0,713

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten
 b: Anzahl Patienten mit Ereignis, Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt ihres letzten verfügbaren mRSS-Werts oder zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. War dieser Wert nach Tag 708 (Woche 100) wurde der Patient zu diesem Zeitpunkt zensiert. Patienten ohne Wert nach Baseline wurde zum Zeitpunkt Tag 1 zensiert.
 c: Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit über 100 Wochen
 d: HR [95% KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung und Ausgangswert als Kovariablen, stratifiziert nach ATA-Status; p-Wert berechnet mittels Wald-Test

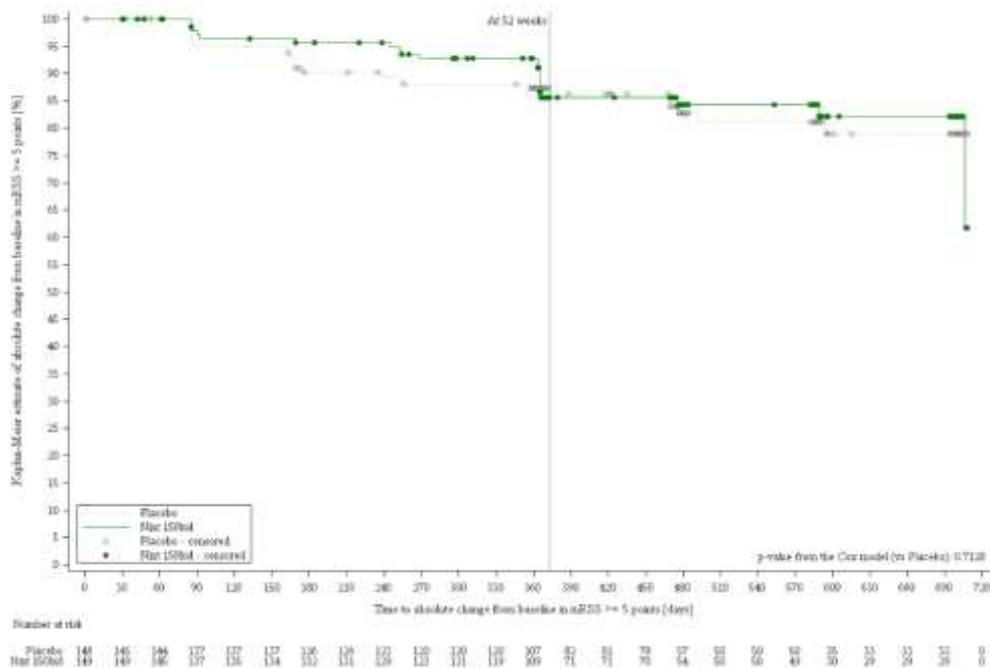
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; mRSS: Modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Die folgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥5 Punkte*.



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥5 Punkte* für die Studie SENSCIS – Gesamtpopulation



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte* für die Studie SENCIS – Non-MMF-Population

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.3 erläuterten Gründen wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Die Bestimmung des mRSS wurde in der SENCIS Studie anhand einer Tastuntersuchung durch einen erfahrenen Prüfarzt durchgeführt. Die Endpunkte *Veränderung des mRSS*, *Anteil der Patienten mit einer Veränderung des mRSS (≥ 5 Punkte)* und *Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS (≥ 5 Punkte)* sind eindeutig definiert und standardisiert zu erheben. Bei der Veränderung des mRSS um ≥ 5 Punkte handelt es sich um eine valide MCID bei Patienten mit dcSSc (Amjadi et al., 2009; Khanna et al., 2019), die in Form von Symptomen und Beschwerden direkt vom Patienten wahrgenommen wird. Die gewählten Responsekriterien entsprechen daher geeigneten Schwellenwerten zur Beurteilung der Morbidität. Für die drei Endpunkte kann somit von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.3 Endpunkt Digitale Ulzerationen

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von digitale Ulzerationen

Studie	Operationalisierung
SENSCIS (1199.214)	<p><u>Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen</u></p> <p>Definition: Absolute Veränderung der Gesamtanzahl digitaler Ulzerationen gegenüber dem Ausgangswert über den Analysezeitraum. Berechnet aus der Gesamtanzahl digitaler Ulzerationen zum Analysezeitpunkt (bestehend plus neue Ulzerationen) minus der Anzahl digitaler Ulzerationen bei Studienbeginn.</p> <p>Erhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zu Woche 0 (Ausgangswert), 12, 24, 36, 52, (68, 84, 100) - durch den Prüfarzt

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für digitale Ulzerationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber
Die Datenerhebung für digitale Ulzerationen erfolgte doppelblind.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der SENSICIS Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set wick lediglich um vier Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt. In der MMRM-Auswertung wurden alle Studienteilnehmer des Treated Set eingeschlossen, für die neben dem Ausgangswert zumindest ein weiterer Wert vorlag.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungskriterien für digitale Ulzerationen waren a priori definiert. Die Ergebnisse der Studie wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, TSAP und CTP ist transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Abschließend ergibt sich für digitale Ulzerationen ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt *Digitale Ulzerationen*

In der Studie SENSICIS ergab sich im Studienverlauf über beide Populationen und Analysezeitpunkte weder unter Nintedanib noch unter Placebo eine wesentliche Veränderung der Anzahl an digitalen Ulzerationen. Die Behandlungsunterschiede war entsprechend nicht statistisch signifikant.

Veränderung der Nettobelastung digitaler UlzerationenTabelle 4-37: Ergebnisse für *Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen						
Gesamtpopulation						
zu Wochen 52	Nintedanib	288	0,23 (0,73)	0,21 (0,75)	0,03 (0,05)	-0,03 [-0,16; 0,09] 0,591
	Placebo	288	0,20 (0,68)	0,24 (0,72)	0,06 (0,04)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	288	0,23 (0,73)	0,15 (0,52)	0,00 (0,07)	-0,04 [-0,23; 0,14] 0,648
	Placebo	288	0,20 (0,68)	0,18 (0,78)	0,05 (0,07)	
Non-MMF-Population						
zu Wochen 52	Nintedanib	149	0,15 (0,57)	0,18 (0,57)	0,05 (0,05)	-0,05 [-0,20; 0,10] 0,502
	Placebo	148	0,19 (0,63)	0,26 (0,74)	0,10 (0,05)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	149	0,15 (0,57)	0,11 (0,53)	0,46 (0,13)	0,26 [-0,10; 0,62] 0,156
	Placebo	148	0,19 (0,63)	0,22 (0,95)	0,20 (0,13)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten						
b: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite.						
c: aufgrund des Studiendesigns nimmt die Anzahl der Patienten, die über die Gesamtstudiendauer noch unter Beobachtung standen, zu jeder nach Woche 52 folgenden Visite (Woche 68, 84, 100) ab (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)						

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.3 erläuterten Gründen wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Die Anzahl der digitalen Ulzerationen wurde durch einen erfahrenen Prüfarzt erhoben. Der Endpunkt *Veränderung Nettobelastung digitaler Ulzerationen* ist eindeutig definiert und objektiv zu erheben. Für den Endpunkt kann somit von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.4 Endpunkte zu HAQ-DI und SHAQ VAS

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von HAQ-DI und SHAQ VAS

Studie	Operationalisierung
SENSCIS (1199.214)	<p><u>Veränderung des HAQ-DI-Scores</u> Definition: Absolute Veränderung des HAQ-DI Score vom Ausgangswert bis zum Analysezeitpunkt. Werte: 0 bis 3. Interpretation: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verschlechterung.</p> <p><u>Veränderung der SHAQ VAS-Domänenscores</u> Definition: Absolute Veränderung der SHAQ VAS-Domänenscores vom Ausgangswert bis zum Analysezeitpunkt: - Schmerzen - Darmprobleme - Atemwegsprobleme - Raynaud-Syndrom - Digitale Ulzerationen - Krankheitsschwere insgesamt Werte: 0 bis 10. Interpretation: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verschlechterung.</p> <p>Erhebung: - zu Woche 0 (Ausgangswert), 24, 52; falls mit der Visite zu Woche 52 nicht auch das Behandlungsende erreicht war (EOT-Visite), fand die Erhebung nochmals einmalig zum Behandlungsende (EOT-Visite zu Woche 68, 84 oder 100) statt. - durch den Patienten</p>
<p>EOT: End of Treatment (Behandlungsende); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p>	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAQ-DI und SHAQ VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie		Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Veränderung des HAQ-DI-Scores							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung der SHAQ VAS-Domänenscores							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für SHAQ erfolgte doppelblind.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der SENSCIS Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set wick lediglich um vier Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe.

Rücklaufquote:

Der Anteil der Patienten, die die Fragebögen zum Studienbeginn, zu Woche 24 und zu Woche 52 ausreichend ausfüllten, betrug für den HAQ-DI und die SHAQ VAS mehr als 85%, bezogen auf die Zahl der randomisierten Studienteilnehmer. Dabei unterschieden sich die Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen um weniger als 5%. Somit liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor (Tabelle 4-40).

Entsprechend dem Studiendesign war für einen Teil der Patienten mit Woche 52 das Studienende erreicht. Für diejenigen Patienten, die nach Woche 52 noch an der Studie teilnahmen (N=402), fand nochmals einmalig zum Behandlungsende (EOT-Visite zu Woche 68, 84 oder 100) eine Erhebung des HAQ-DI und der SHAQ VAS statt (Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende). Zum Behandlungsende betrug die Rücklaufquote für den HAQ-DI und die SHAQ-VAS zwischen 75 und 80%. Die Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen unterschieden sich um weniger als 5% (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für *HAQ-DI* und *SHAQ VAS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragebogen Zeitpunkt	Gesamtpopulation		Non-MMF-Population	
	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a		Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a	
	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
HAQ-DI				
Baseline	283 / 288 (98,3)	281 / 288 (97,6)	146 / 149 (98,0)	145 / 148 (98,0)
Woche 24	272 / 288 (94,4)	276 / 288 (95,8)	142 / 149 (95,3)	143 / 148 (96,6)
Woche 52	251 / 281 (89,3)	258 / 285 (90,5)	130 / 145 (89,7)	131 / 146 (89,7)
Behandlungsende ^b	164 / 202 (81,2)	167 / 200 (83,5)	78 / 99 (78,8)	84 / 104 (80,8)
SHAQ VAS				
SHAQ VAS: Schmerzen				
Baseline	267 / 288 (92,7)	268 / 288 (93,1)	135 / 149 (90,6)	141 / 148 (95,3)
Woche 24	268 / 288 (93,1)	272 / 288 (94,4)	140 / 149 (94,0)	142 / 148 (95,9)
Woche 52	248 / 281 (88,3)	250 / 285 (87,7)	128 / 145 (88,3)	126 / 146 (86,3)
Behandlungsende ^b	156 / 202 (77,2)	163 / 200 (81,5)	74 / 99 (74,7)	83 / 104 (79,8)
SHAQ VAS: Darmprobleme				
Baseline	264 / 288 (91,7)	266 / 288 (92,4)	134 / 149 (89,9)	140 / 148 (94,6)
Woche 24	268 / 288 (93,1)	272 / 288 (94,4)	140 / 149 (94,0)	142 / 148 (95,9)
Woche 52	248 / 281 (88,3)	250 / 285 (87,7)	128 / 145 (88,3)	126 / 146 (86,3)
Behandlungsende ^b	156 / 202 (77,2)	163 / 200 (81,5)	74 / 99 (74,7)	83 / 104 (79,8)
SHAQ VAS: Atemwegsprobleme				
Baseline	265 / 288 (92,0)	267 / 288 (92,7)	134 / 149 (89,9)	140 / 148 (94,6)
Woche 24	268 / 288 (93,1)	273 / 288 (94,8)	140 / 149 (94,0)	143 / 148 (96,6)
Woche 52	248 / 281 (88,3)	250 / 285 (87,7)	128 / 145 (88,3)	126 / 146 (86,3)
Behandlungsende ^b	156 / 202 (77,2)	163 / 200 (81,5)	74 / 99 (74,7)	83 / 104 (79,8)
SHAQ VAS: Raynaud-Syndrom				
Baseline	264 / 288 (91,7)	267 / 288 (92,7)	133 / 149 (89,3)	140 / 148 (94,6)
Woche 24	268 / 288 (93,1)	272 / 288 (94,4)	140 / 149 (94,0)	142 / 148 (95,9)
Woche 52	248 / 281 (88,3)	249 / 285 (87,4)	128 / 145 (88,3)	125 / 146 (85,6)
Behandlungsende ^b	156 / 202 (77,2)	163 / 200 (81,5)	74 / 99 (74,7)	83 / 104 (79,8)
SHAQ VAS: Digitale Ulzerationen				
Baseline	264 / 288 (91,7)	267 / 288 (92,7)	133 / 149 (89,3)	140 / 148 (94,6)
Woche 24	267 / 288 (92,7)	273 / 288 (94,8)	140 / 149 (94,0)	143 / 148 (96,6)

Fragebogen Zeitpunkt	Gesamtpopulation		Non-MMF-Population	
	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a		Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a	
	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
Woche 52 Behandlungsende ^b	247 / 281 (87,9) 156 / 202 (77,2)	249 / 285 (87,4) 163 / 200 (81,5)	128 / 145 (88,3) 74 / 99 (74,7)	126 / 146 (86,3) 83 / 104 (79,8)
SHAQ VAS: Krankheitsschwere insgesamt				
Baseline	265 / 288 (92,0)	267 / 288 (92,7)	134 / 149 (89,9)	140 / 148 (94,6)
Woche 24	267 / 288 (92,7)	273 / 288 (94,8)	139 / 149 (93,3)	143 / 148 (96,6)
Woche 52	248 / 281 (88,3)	250 / 285 (87,7)	128 / 145 (88,3)	126 / 146 (86,3)
Behandlungsende ^b	156 / 202 (77,2)	163 / 200 (81,5)	74 / 99 (74,7)	83 / 104 (79,8)
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)				
a: alle Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben waren				
b: falls mit der Visite zu Woche 52 nicht auch das Behandlungsende erreicht war (EOT-Visite), fand die Erhebung nochmals einmalig zum Behandlungsende statt (EOT-Visite zu Woche 68, 84 oder 100). Die Rücklaufquoten zum Zeitpunkt Behandlungsende wurden auf Basis derjenigen Patienten berechnet, die die Studie nicht aufgrund des Studiendesigns beendet hatten und zu Zeitpunkt der Erhebung nicht verstorben waren				
EOT: End of Treatment (Behandlungsende); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)				

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungskriterien für SHAQ waren a priori definiert. Die Ergebnisse der Studie wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, TSAP und CTP ist transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Abschließend ergibt sich für SHAQ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt HAQ-DI

In der Studie SENSICIS zeigten sich im Studienverlauf über beide Populationen und Analysezeitpunkte sowohl unter Nintedanib als auch unter Placebo nur geringfügige Veränderung des HAQ-DI-Scores. Die Behandlungsunterschiede war entsprechend nicht statistisch signifikant.

Veränderung des HAQ-DI ScoresTabelle 4-41: Ergebnisse für *Veränderung des HAQ-DI Scores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjustierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des HAQ-DI Scores						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	283	0,65 (0,70)	0,66 (0,71)	0,054 (0,024)	0,032 [-0,035; 0,099] 0,345
	Placebo	281	0,55 (0,58)	0,57 (0,61)	0,022 (0,024)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	283	0,65 (0,70)	0,56 (0,60)	0,036 (0,029)	0,003 [-0,078; 0,084] 0,945
	Placebo	281	0,55 (0,58)	0,50 (0,59)	0,033 (0,029)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	146	0,51 (0,63)	0,56 (0,65)	0,080 (0,035)	0,048 [-0,048; 0,145] 0,324
	Placebo	145	0,51 (0,59)	0,52 (0,64)	0,031 (0,035)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	146	0,51 (0,63)	0,56 (0,59)	0,122 (0,047)	0,041 [-0,087; 0,170] 0,528
	Placebo	145	0,51 (0,59)	0,47 (0,63)	0,081 (0,046)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten						
b: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert ×Visite						
c: für Patienten, die entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 noch in der Studie verblieben, wurde der Fragebogen HAQ-DI nur noch einmalig zur EOT-Visite (Behandlungsende) zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben und zu einem Messzeitpunkt zusammengefasst. Da entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 nur noch 402 Patienten an der Studie teilnahmen, liegt zudem nicht für alle Patienten ein Messwert zur EOT-Visite vor (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)						
Ein höherer Wert steht für eine größere subjektiv empfundene Beeinträchtigung						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment (Behandlungsende); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)						

Werte über den StudienverlaufTabelle 4-42: Werte im Studienverlauf für *HAQ-DI*

Studie SENSCIS	Nintedanib				Placebo			
	N ^a	MW (SD)	Median	Spannweite	N ^a	MW (SD)	Median	Spannweite
Werte im Studienverlauf für HAQ-DI								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	283	0,65 (0,70)	0,38	0,0 – 2,9	281	0,55 (0,58)	0,38	0,0 – 2,1
Woche 24	272	0,62 (0,67)	0,38	0,0 – 3,0	276	0,57 (0,63)	0,38	0,0 – 2,5

Woche 52	251	0,65 (0,70)	0,38	0,0 – 3,0	258	0,57 (0,62)	0,38	0,0 – 2,5
Woche 68/84/100 ^b	164	0,56 (0,60)	0,38	0,0 – 2,6	167	0,49 (0,59)	0,25	0,0 – 2,5
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	146	0,51 (0,63)	0,25	0,0 – 2,9	145	0,51 (0,59)	0,25	0,0 – 2,0
Woche 24	142	0,54 (0,62)	0,25	0,0 – 3,0	143	0,53 (0,64)	0,25	0,0 – 2,5
Woche 52	130	0,56 (0,65)	0,31	0,0 – 3,0	131	0,51 (0,64)	0,25	0,0 – 2,5
Woche 68/84/100 ^b	78	0,55 (0,59)	0,38	0,0 – 2,0	84	0,46 (0,63)	0,13	0,0 – 2,5

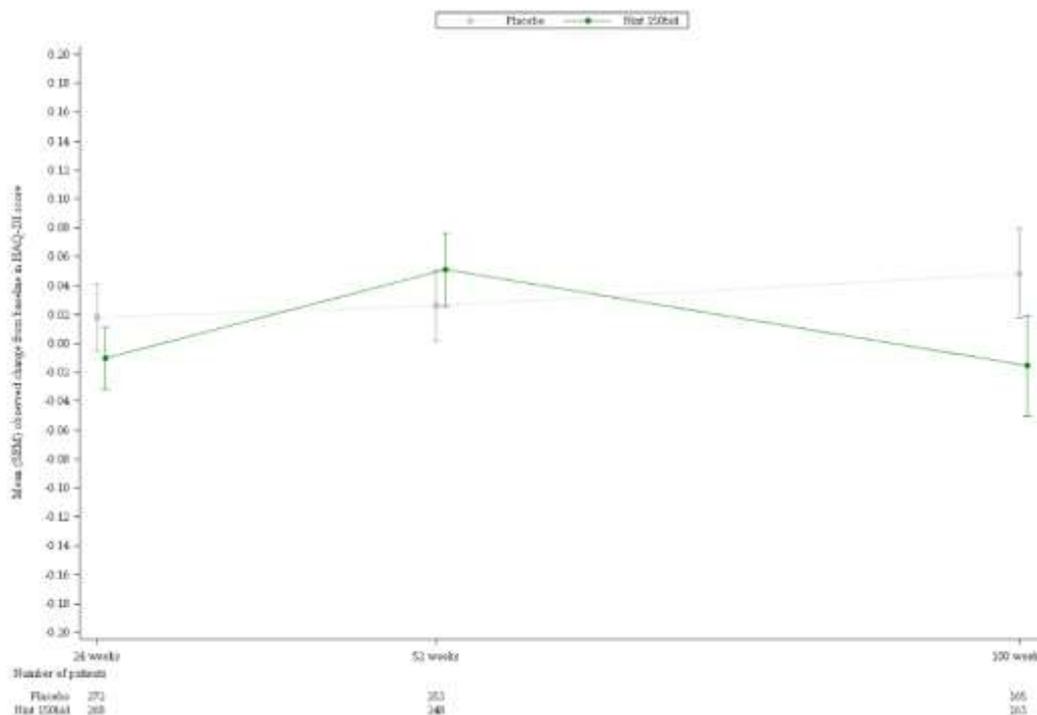
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten

b: für Patienten, die entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 noch in der Studie verblieben, wurde der Fragebogen HAQ-DI nur noch einmalig zur EOT-Visite (Behandlungsende) zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben. Daher liegen nicht für alle Patienten Messwerte nach Woche 52 vor (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)

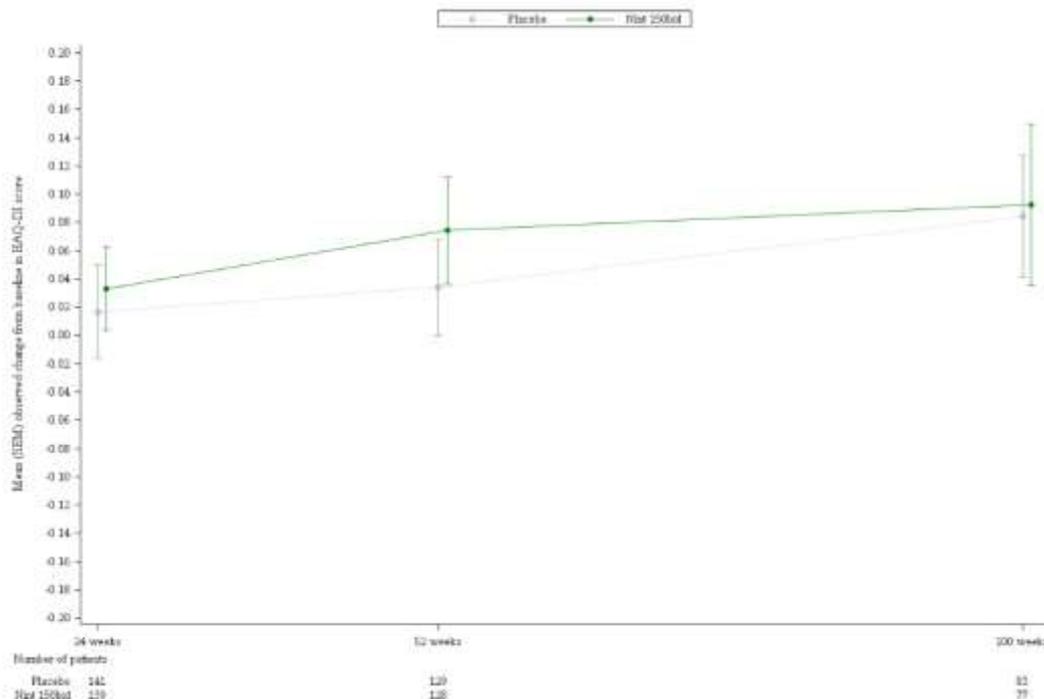
Ein höherer Wert steht für eine größere subjektiv empfundene Beeinträchtigung

EOT: End of Treatment (Behandlungsende); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 16: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für HAQ-DI – Gesamtpopulation



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 17: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für HAQ-DI – Non-MMF-Population

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt *SHAQ VAS*

Die Ergebnisse der einzelnen *SHAQ VAS*-Domänen sind im Studienverlauf heterogen und zeigen unterschiedlich gerichtete Effekte. Im Vergleich der Behandlungsarme untereinander zeigen sich teilweise statistisch signifikante Effekte unterschiedlicher klinischer Relevanz.

Für die *Veränderung der SHAQ VAS-Domänenscores Schmerzen, Atemwegsprobleme und Krankheitsschwere insgesamt* ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Nintedanib-Arm und dem Placebo-Arm.

Für die *Veränderungen der SHAQ VAS-Domänenscores Raynaud-Syndrom und Digitale Ulzerationen* ergab sich zu Woche 52 in beiden Populationen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib gegenüber Placebo, dessen klinische Relevanz auf Basis des Hedges' g nicht gesichert ist. Über die Gesamtstudiendauer war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant.

Für die *Veränderung des SHAQ VAS-Domänenscores Darmprobleme* zeigen sich über beide Populationen und Analysezeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten des Nintedanib-Arms, welche auf Basis des Hedges' g als klinisch relevant bewertet werden. Das Ergebnis ist auf das bekannte gastrointestinale Nebenwirkungsprofil von Nintedanib zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4).

Der Endpunkt SHAQ VAS Atemwegsprobleme wird der SSc-ILD-bezogenen Morbidität zugeordnet. Aus den in Abschnitt 4.2.5.2 (Abschnittsende) erläuterten Gründen wird zur Ableitung des Zusatznutzens die Analyse über 52 Wochen herangezogen.

Veränderung der SHAQ VAS-Domänenscores

Tabelle 4-43: Ergebnisse für *Veränderung der SHAQ VAS-Domänenscores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des SHAQ VAS-Domänenscores: Schmerzen						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	267	2,84 (2,76)	2,88 (2,73)	0,204 (0,143)	0,211 [-0,185; 0,607] 0,296
	Placebo	268	2,54 (2,43)	2,55 (2,49)	-0,007 (0,142)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	267	2,84 (2,76)	2,50 (2,70)	0,124 (0,177)	0,122 [-0,366; 0,610] 0,623
	Placebo	268	2,54 (2,43)	2,40 (2,53)	0,002 (0,174)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	135	2,60 (2,67)	2,64 (2,59)	0,112 (0,200)	0,234 [-0,320; 0,787] 0,406
	Placebo	141	2,59 (2,42)	2,45 (2,54)	-0,122 (0,197)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	135	2,60 (2,67)	2,47 (2,63)	0,098 (0,274)	0,502 [-0,239; 1,243] 0,183
	Placebo	141	2,59 (2,42)	2,01 (2,52)	-0,403 (0,256)	
Veränderung des SHAQ VAS-Domänenscore: Darmprobleme						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	264	1,82 (2,51)	3,29 (2,99)	1,604 (0,158)	1,530 [1,094; 1,966] <0,001 Hedges' g: 0,63 [0,45; 0,81]
	Placebo	266	1,49 (2,14)	1,56 (2,16)	0,074 (0,156)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	264	1,82 (2,51)	2,96 (2,83)	1,376 (0,189)	1,115 [0,593; 1,636] <0,001 Hedges' g: 0,45 [0,24; 0,67]
	Placebo	266	1,49 (2,14)	1,62 (2,08)	0,261 (0,185)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	134	1,79 (2,59)	3,27 (3,07)	1,697 (0,217)	1,948 [1,346; 2,550] <0,001 Hedges' g: 0,82 [0,57; 1,08]
	Placebo	140	1,31 (2,03)	1,07 (1,77)	-0,251 (0,214)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	134	1,79 (2,59)	3,21 (3,04)	1,527 (0,286)	1,168 [0,386; 1,949] 0,004 Hedges' g: 0,46 [0,15; 0,77]
	Placebo	140	1,31 (2,03)	1,53 (2,15)	0,359 (0,270)	

Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des SHAQ VAS-Domänenscore: Atemwegsprobleme						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	265	3,13 (2,92)	3,21 (2,77)	0,213 (0,140)	0,184 [-0,202; 0,569] 0,350
	Placebo	267	2,88 (2,73)	2,92 (2,73)	0,029 (0,138)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	265	3,13 (2,92)	2,77 (2,66)	0,027 (0,170)	-0,081 [-0,549; 0,387] 0,733
	Placebo	267	2,88 (2,73)	2,71 (2,65)	0,108 (0,167)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	134	2,60 (2,65)	2,81 (2,70)	0,327 (0,194)	0,252 [-0,286; 0,789] 0,357
	Placebo	140	2,58 (2,71)	2,57 (2,61)	0,075 (0,191)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	134	2,60 (2,65)	2,44 (2,59)	-0,022 (0,249)	-0,231 [-0,907; 0,445] 0,501
	Placebo	140	2,58 (2,71)	2,35 (2,52)	0,209 (0,235)	
Veränderung des SHAQ Domänenscore: Raynaud-Syndrom						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	264	2,89 (3,04)	3,12 (3,11)	0,311 (0,154)	0,721 [0,295; 1,148] 0,001 Hedges' g: 0,30 [0,12; 0,49]
	Placebo	267	2,83 (2,90)	2,37 (2,50)	-0,411 (0,153)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	264	2,89 (3,04)	2,13 (2,59)	-0,433 (0,188)	-0,245 [-0,762; 0,271] 0,350
	Placebo	267	2,83 (2,90)	2,54 (2,76)	-0,188 (0,183)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	133	2,69 (3,01)	3,13 (3,14)	0,433 (0,214)	0,880 [0,287; 1,473] 0,004 Hedges' g: 0,38 [0,12; 0,63]
	Placebo	140	2,99 (3,05)	2,39 (2,54)	-0,447 (0,211)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	133	2,69 (3,01)	1,99 (2,63)	-0,586 (0,271)	0,057 [-0,675; 0,789] 0,878
	Placebo	140	2,99 (3,05)	2,04 (2,53)	-0,644 (0,253)	
Veränderung des SHAQ Domänenscore: Digitale Ulzerationen						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	264	1,55 (2,75)	1,81 (2,84)	0,408 (0,146)	0,413 [0,009; 0,816] 0,045 Hedges' g: 0,18 [0,00; 0,36]
	Placebo	267	1,31 (2,39)	1,31 (2,26)	-0,004 (0,144)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	264	1,55 (2,75)	1,48 (2,34)	0,105 (0,164)	0,120 [-0,331; 0,572] 0,600
	Placebo	267	1,31 (2,39)	1,32 (2,33)	-0,015 (0,160)	

Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	133	1,28 (2,42)	1,81 (2,82)	0,577 (0,203)	0,622 [0,061; 1,183] 0,030 Hedges' g: 0,28 [0,03; 0,53]
	Placebo	140	1,52 (2,58)	1,36 (2,32)	-0,045 (0,199)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	133	1,28 (2,42)	1,42 (2,23)	0,058 (0,258)	0,068 [-0,630; 0,767] 0,847
	Placebo	140	1,52 (2,58)	1,40 (2,48)	-0,011 (0,241)	
Veränderung des SHAQ Domänenscore: Krankheitsschwere insgesamt						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	265	3,94 (2,84)	3,89 (2,75)	0,116 (0,137)	0,269 [-0,109; 0,648] 0,162
	Placebo	267	3,67 (2,70)	3,53 (2,64)	-0,154 (0,135)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	265	3,94 (2,84)	3,64 (2,54)	0,029 (0,158)	0,178 [-0,257; 0,613] 0,422
	Placebo	267	3,67 (2,70)	3,26 (2,49)	-0,149 (0,155)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	134	3,52 (2,74)	3,49 (2,74)	0,056 (0,202)	0,273 [-0,286; 0,831] 0,337
	Placebo	140	3,60 (2,74)	3,28 (2,70)	-0,217 (0,199)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	134	3,52 (2,74)	3,59 (2,70)	0,103 (0,248)	0,211 [-0,462; 0,884] 0,537
	Placebo	140	3,60 (2,74)	3,06 (2,48)	-0,107 (0,234)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten						
b: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert ×Visite						
c: für Patienten, die entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 noch in der Studie verblieben, wurden die SHAQ VAS nur noch einmalig zur EOT-Visite (Behandlungsende) zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben und zu einem Messzeitpunkt zusammengefasst. Da entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 nur noch 402 Patienten an der Studie teilnahmen, liegt zudem nicht für alle Patienten ein Messwert zur EOT-Visite vor (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)						
Ein höherer Score steht für eine schlechtere Bewertung der jeweiligen Domäne						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; EOT: End of Treatment (Behandlungsende); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)						

Werte über den Studienverlauf

Tabelle 4-44: Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS

Studie SENSCIS	Nintedanib				Placebo			
	N ^a	MW (SD)	Median	Spannweite	N ^a	MW (SD)	Median	Spannweite

Studie SENSCIS	Nintedanib				Placebo			
	N ^a	MW (SD)	Median	Spann- weite	N ^a	MW (SD)	Median	Spann- weite
SHAQ VAS: Schmerzen								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	267	2,84 (2,76)	2,00	0,0 – 9,6	268	2,54 (2,43)	1,95	0,0 – 9,2
Woche 24	268	3,08 (2,93)	2,34	0,0 – 10,0	272	2,65 (2,62)	1,88	0,0 – 10,0
Woche 52	248	2,85 (2,69)	2,01	0,0 – 9,4	250	2,56 (2,49)	1,89	0,0 – 9,9
Woche 68/84/100 ^b	156	2,52 (2,69)	1,54	0,0 – 9,9	163	2,42 (2,55)	1,43	0,0 – 8,8
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	135	2,60 (2,67)	1,82	0,0 – 9,1	141	2,59 (2,42)	2,14	0,0 – 9,2
Woche 24	140	2,97 (2,89)	2,34	0,0 – 10,0	142	2,66 (2,61)	1,99	0,0 – 9,2
Woche 52	128	2,61 (2,53)	1,78	0,0 – 9,4	126	2,41 (2,53)	1,42	0,0 – 9,9
Woche 68/84/100 ^b	74	2,52 (2,62)	1,92	0,0 – 9,9	83	1,98 (2,50)	0,71	0,0 – 8,8
SHAQ VAS: Darmprobleme								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	264	1,82 (2,51)	0,59	0,0 – 10,0	266	1,49 (2,14)	0,36	0,0 – 9,2
Woche 24	268	3,19 (3,01)	2,38	0,0 – 10,0	272	1,68 (2,46)	0,31	0,0 – 9,5
Woche 52	248	3,28 (2,98)	2,29	0,0 – 10,0	250	1,55 (2,19)	0,45	0,0 – 8,9
Woche 68/84/100 ^b	156	3,02 (2,84)	2,38	0,0 – 10,0	163	1,65 (2,14)	0,40	0,0 – 8,7
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	134	1,79 (2,59)	0,48	0,0 – 10,0	140	1,31 (2,03)	0,12	0,0 – 9,2
Woche 24	140	3,00 (2,96)	2,05	0,0 – 10,0	142	1,38 (2,22)	0,12	0,0 – 8,8
Woche 52	128	3,22 (3,03)	2,26	0,0 – 9,5	126	1,09 (1,84)	0,12	0,0 – 8,4
Woche 68/84/100 ^b	74	3,34 (3,05)	2,50	0,0 – 10,0	83	1,60 (2,27)	0,20	0,0 – 8,7
SHAQ VAS: Atemwegsprobleme								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	265	3,13 (2,92)	2,30	0,0 – 10,0	267	2,88 (2,73)	2,00	0,0 – 9,4
Woche 24	268	3,25 (2,99)	2,21	0,0 – 10,0	273	2,96 (2,70)	2,50	0,0 – 10,0
Woche 52	248	3,21 (2,77)	2,62	0,0 – 9,9	250	2,94 (2,76)	2,39	0,0 – 10,0
Woche 68/84/100 ^b	156	2,83 (2,68)	1,94	0,0 – 9,3	163	2,70 (2,64)	1,90	0,0 – 10,0
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	134	2,60 (2,65)	1,90	0,0 – 9,8	140	2,58 (2,71)	1,63	0,0 – 9,4
Woche 24	140	2,79 (2,79)	1,57	0,0 – 9,9	143	2,68 (2,71)	2,21	0,0 – 10,0
Woche 52	128	2,77 (2,66)	2,10	0,0 – 9,4	126	2,63 (2,65)	2,17	0,0 – 10,0
Woche 68/84/100 ^b	74	2,52 (2,59)	1,49	0,0 – 9,3	83	2,36 (2,53)	1,53	0,0 – 8,2

Studie SENSCIS	Nintedanib				Placebo			
	N ^a	MW (SD)	Median	Spann- weite	N ^a	MW (SD)	Median	Spann- weite
SHAQ VAS: Raynaud-Syndrom								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	264	2,89 (3,04)	1,68	0,0 – 10,0	267	2,83 (2,90)	1,88	0,0 – 10,0
Woche 24	268	3,33 (3,08)	2,60	0,0 – 10,0	272	2,95 (3,03)	2,01	0,0 – 10,0
Woche 52	248	3,12 (3,09)	2,05	0,0 – 10,0	249	2,43 (2,59)	1,38	0,0 – 10,0
Woche 68/84/100 ^b	156	2,21 (2,63)	0,95	0,0 – 9,6	163	2,56 (2,78)	1,50	0,0 – 9,5
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	133	2,69 (3,01)	1,25	0,0 – 10,0	140	2,99 (3,05)	2,07	0,0 – 10,0
Woche 24	140	3,11 (3,05)	2,18	0,0 – 10,0	142	3,02 (3,11)	2,07	0,0 – 10,0
Woche 52	128	3,08 (3,10)	1,93	0,0 – 9,9	125	2,39 (2,60)	1,10	0,0 – 10,0
Woche 68/84/100 ^b	74	2,10 (2,69)	0,80	0,0 – 9,6	83	2,04 (2,51)	0,83	0,0 – 9,4
SHAQ VAS: Digitale Ulzerationen								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	264	1,55 (2,75)	0,00	0,0 – 10,0	267	1,31 (2,39)	0,00	0,0 – 10,0
Woche 24	267	1,79 (2,83)	0,12	0,0 – 10,0	273	1,30 (2,40)	0,05	0,0 – 10,0
Woche 52	247	1,80 (2,83)	0,13	0,0 – 10,0	249	1,36 (2,36)	0,11	0,0 – 9,7
Woche 68/84/100 ^b	156	1,49 (2,37)	0,13	0,0 – 9,6	163	1,29 (2,31)	0,11	0,0 – 9,7
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	133	1,28 (2,42)	0,00	0,0 – 10,0	140	1,52 (2,58)	0,00	0,0 – 10,0
Woche 24	140	1,85 (2,93)	0,12	0,0 – 10,0	143	1,43 (2,52)	0,00	0,0 – 10,0
Woche 52	128	1,77 (2,81)	0,12	0,0 – 9,9	126	1,38 (2,38)	0,05	0,0 – 9,2
Woche 68/84/100 ^b	74	1,47 (2,32)	0,18	0,0 – 8,1	83	1,38 (2,46)	0,00	0,0 – 9,7
SHAQ VAS: Krankheitsschwere insgesamt								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	265	3,94 (2,84)	3,80	0,0 – 9,9	267	3,67 (2,70)	3,45	0,0 – 10,0
Woche 24	267	4,26 (2,82)	3,93	0,0 – 10,0	273	3,64 (2,74)	3,38	0,0 – 9,9
Woche 52	248	3,87 (2,76)	3,78	0,0 – 9,9	250	3,55 (2,64)	3,10	0,0 – 10,0
Woche 68/84/100 ^b	156	3,65 (2,54)	3,53	0,0 – 9,6	163	3,23 (2,49)	3,00	0,0 – 9,3
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	134	3,52 (2,74)	2,98	0,0 – 9,8	140	3,60 (2,74)	3,53	0,0 – 10,0
Woche 24	139	3,87 (2,79)	3,51	0,0 – 10,0	143	3,40 (2,75)	2,98	0,0 – 9,9
Woche 52	128	3,42 (2,71)	3,34	0,0 – 9,9	126	3,29 (2,68)	2,75	0,0 – 10,0
Woche 68/84/100 ^b	74	3,65 (2,68)	3,32	0,0 – 9,6	83	3,04 (2,48)	3,21	0,0 – 9,3

Studie SENSCIS	Nintedanib				Placebo			
	N ^a	MW (SD)	Median	Spannweite	N ^a	MW (SD)	Median	Spannweite

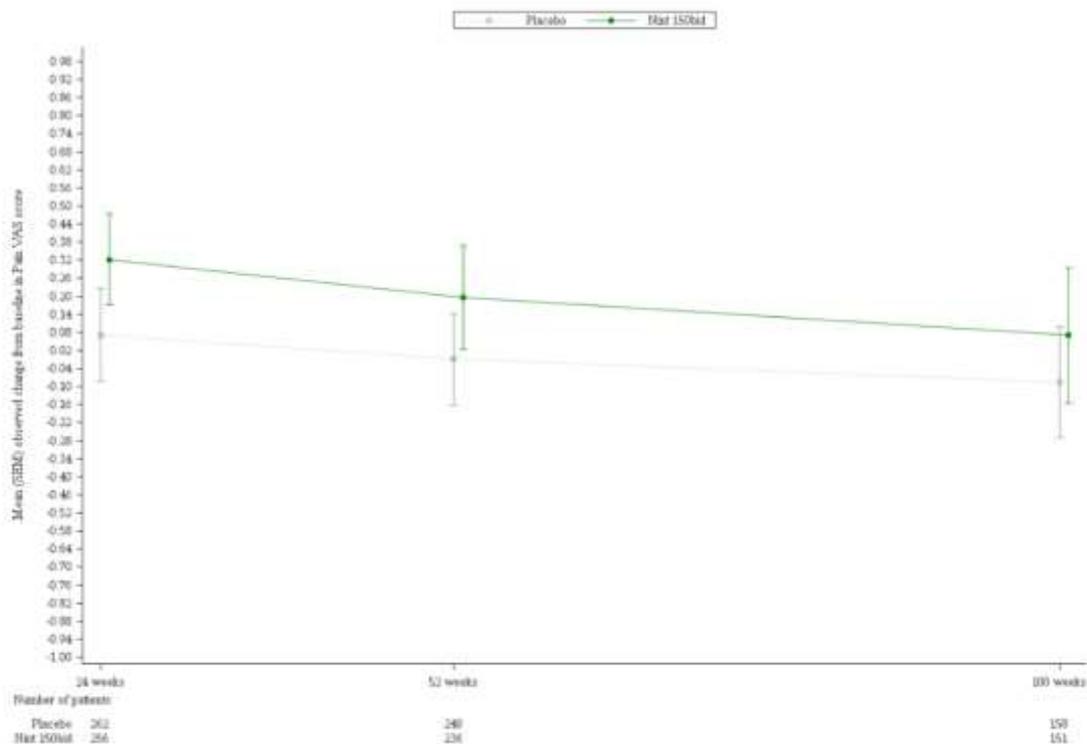
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten

b: falls mit der Visite zu Woche 52 nicht auch das Behandlungsende erreicht war (EOT-Visite), fand die Erhebung nochmals einmalig zum Behandlungsende (EOT-Visite zu Woche 68, 84 oder 100) statt. Die Rücklaufquoten zum Zeitpunkt Behandlungsende wurden auf Basis derjenigen Patienten berechnet, die die Studie nicht aufgrund des Studiendesigns beendet hatten und zu Zeitpunkt der Erhebung noch nicht verstorben waren

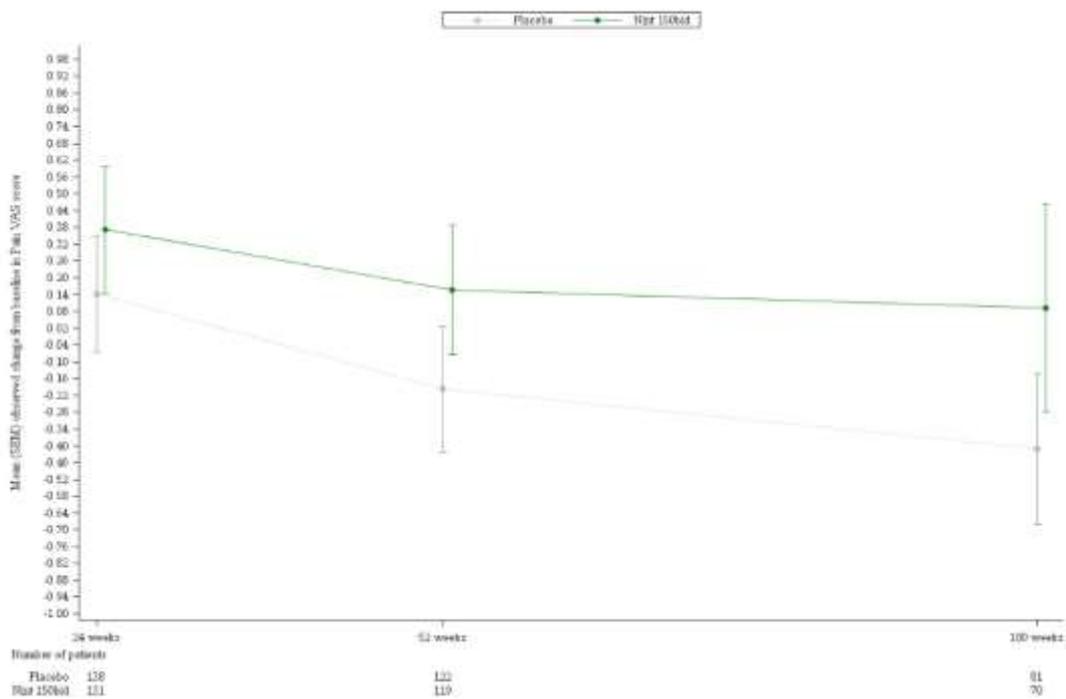
Ein höherer Score steht für eine schlechtere Bewertung der jeweiligen Domäne

EOT: End of Treatment (Behandlungsende); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MW: Mittelwert; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)



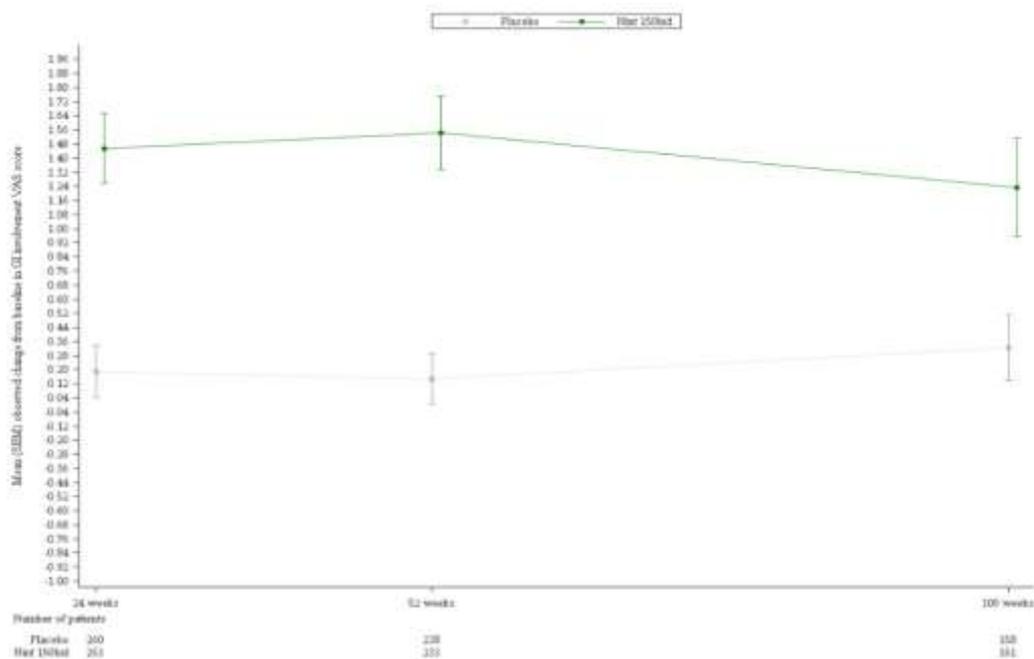
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 18: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Schmerzen – Gesamtpopulation



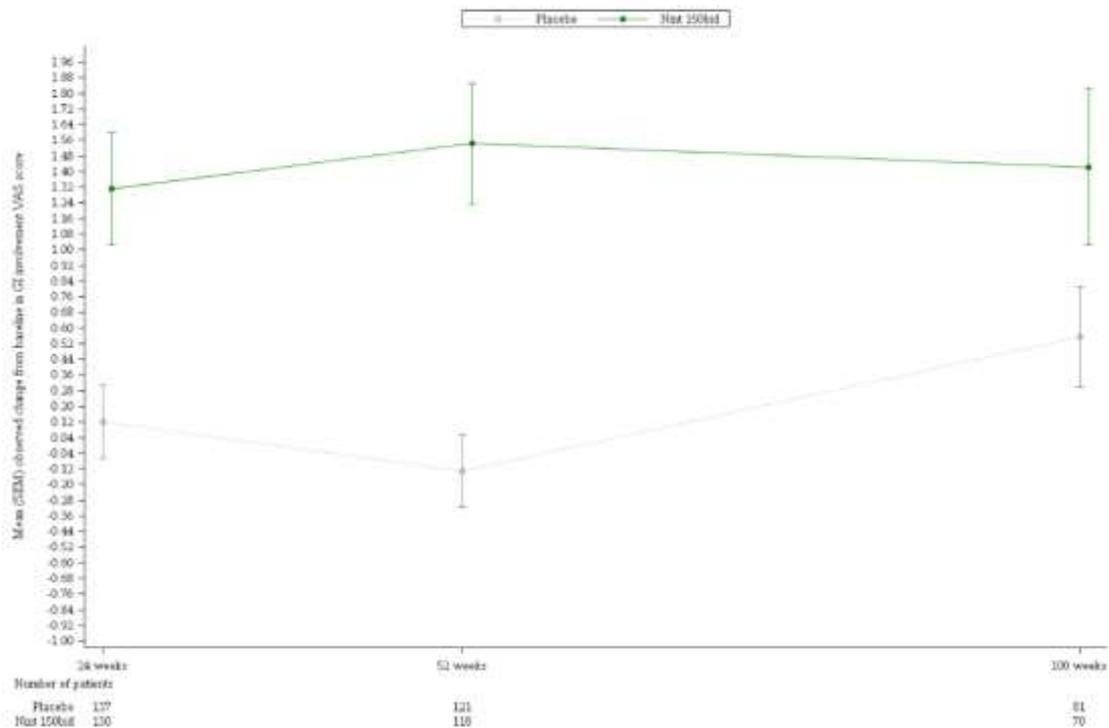
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 19: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Schmerzen – Non-MMF-Population



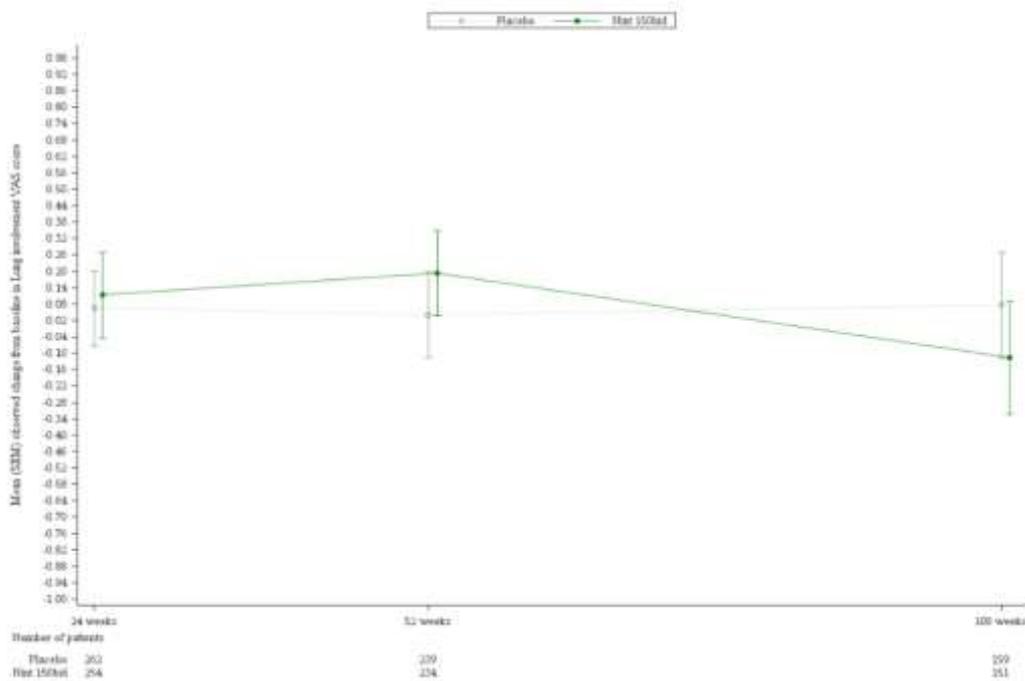
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 20: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Darmprobleme – Gesamtpopulation



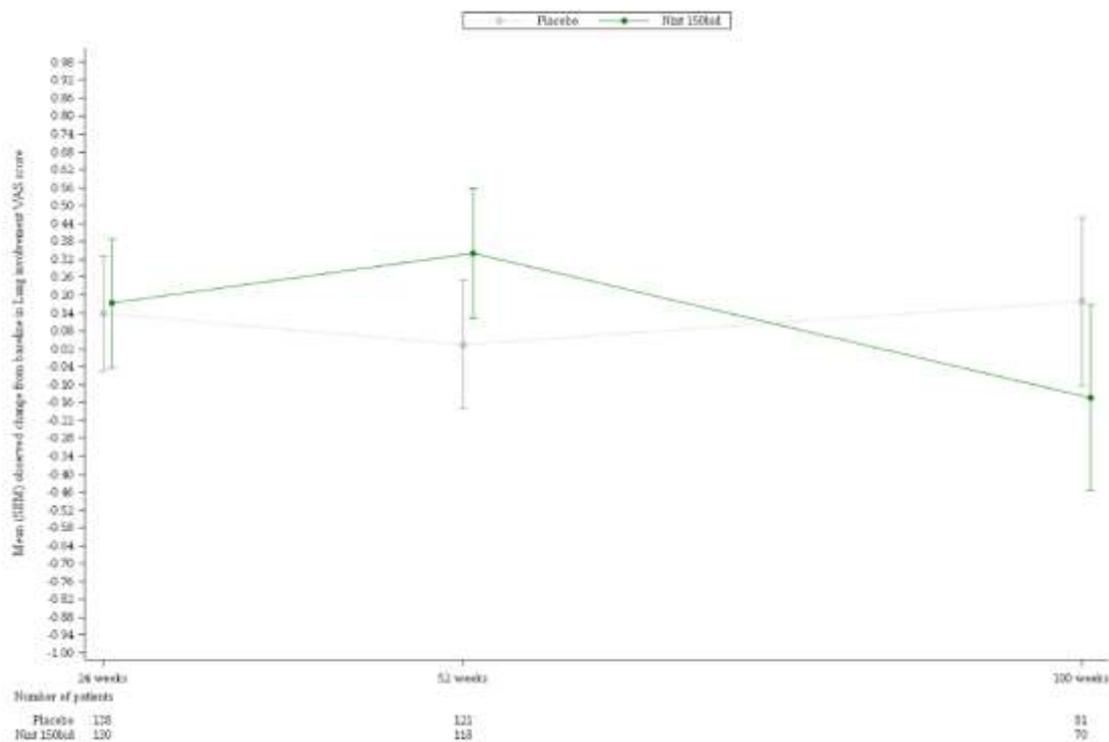
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 21: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Darmprobleme – Non-MMF-Population



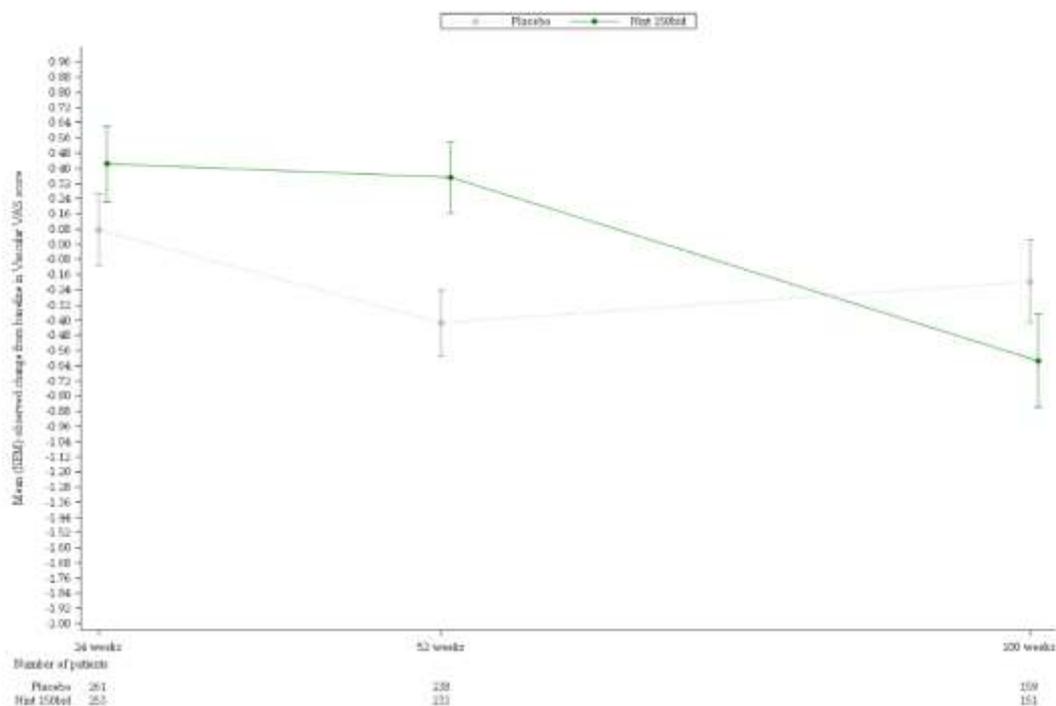
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 22: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Atemwegsprobleme – Gesamtpopulation



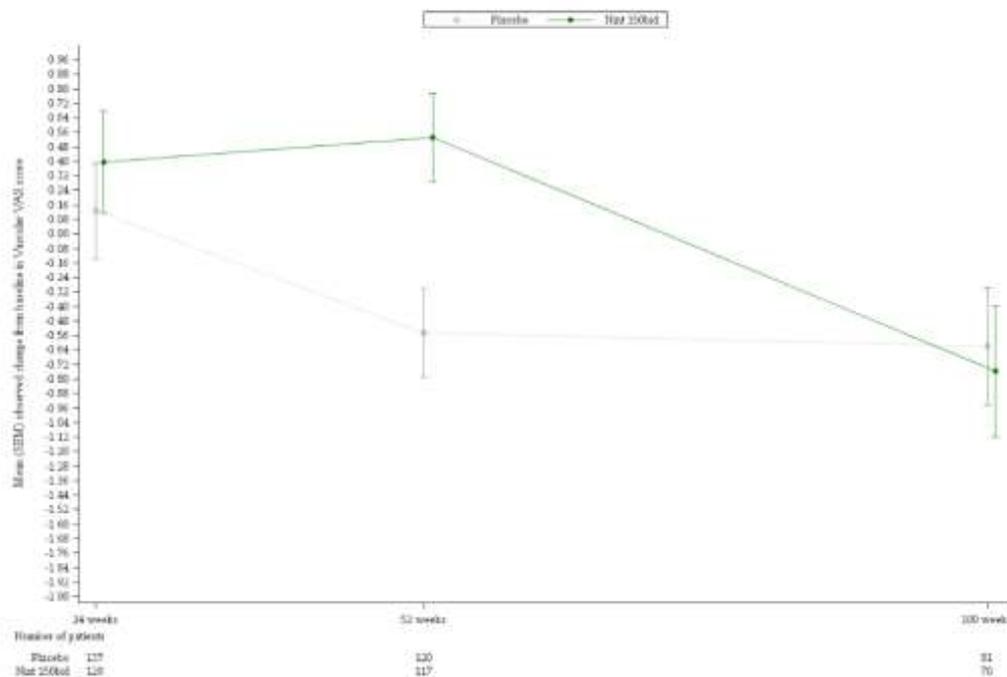
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 23: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Atemwegsprobleme – Non-MMF-Population



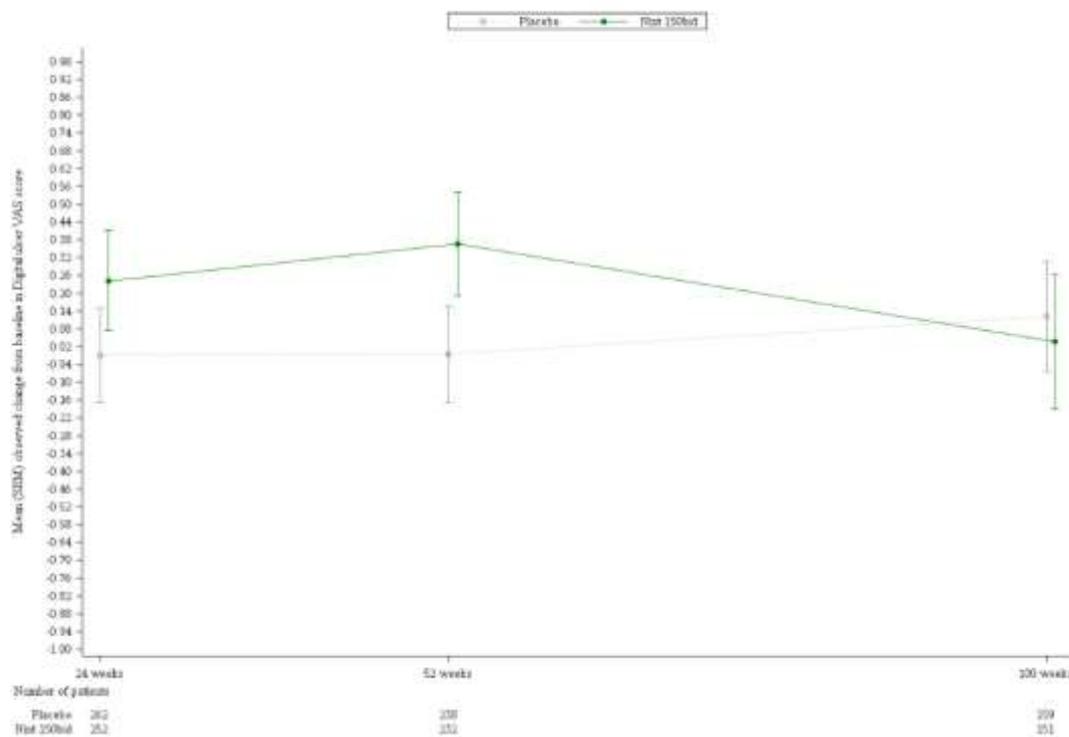
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 24: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Raynaud-Syndrom – Gesamtpopulation



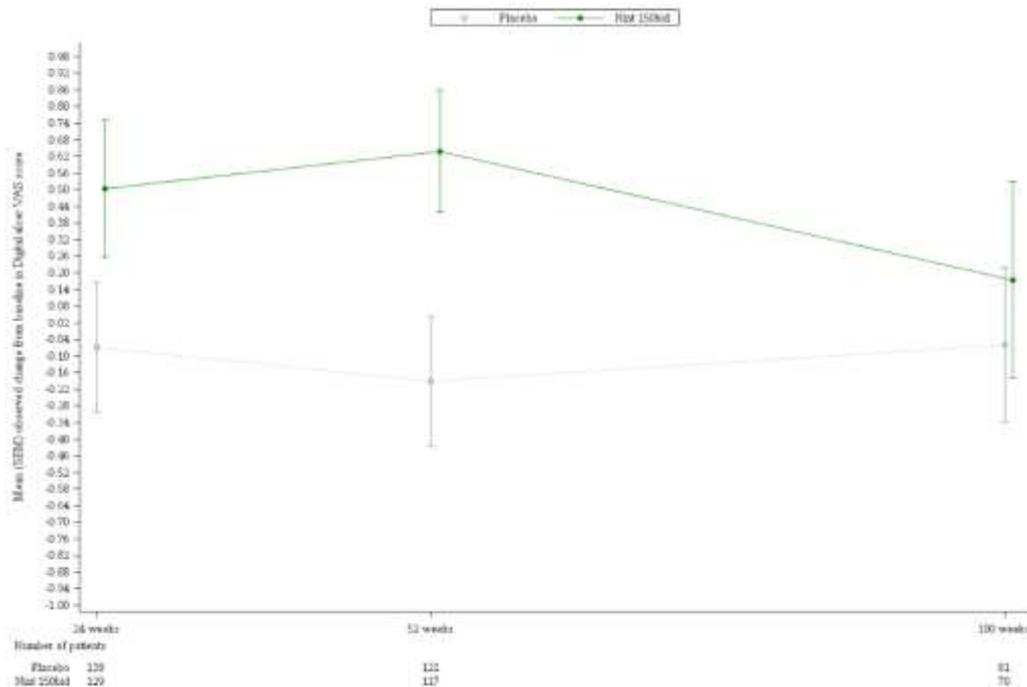
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 25: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Raynaud-Syndrom – Non-MMF-Population



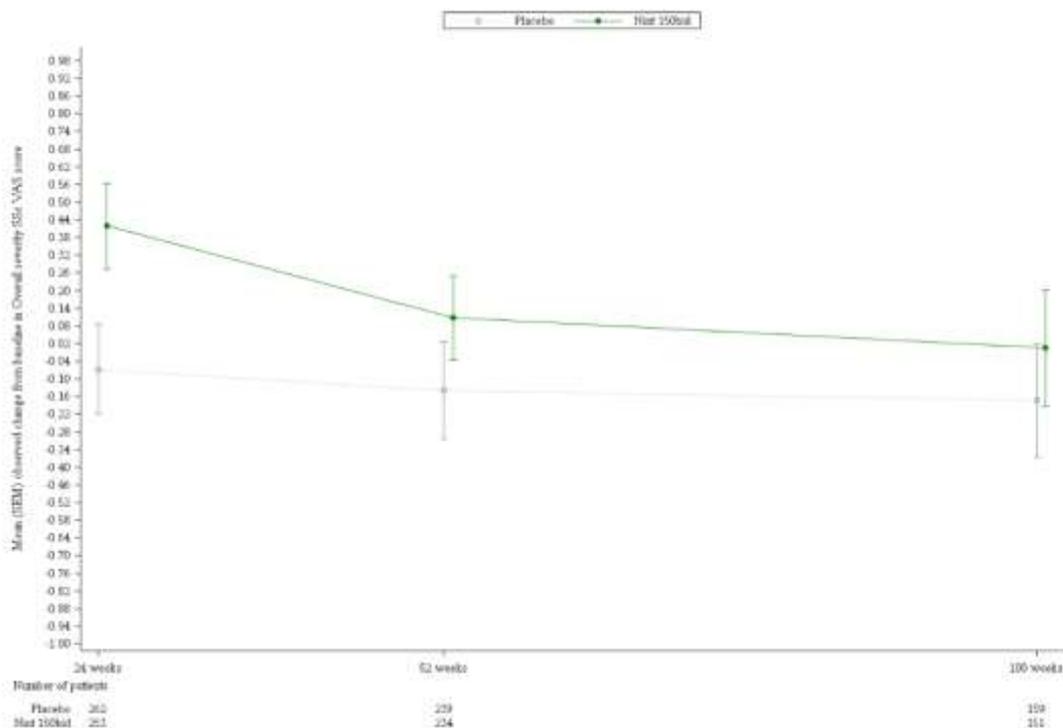
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 26: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Digitale Ulzerationen – Gesamtpopulation



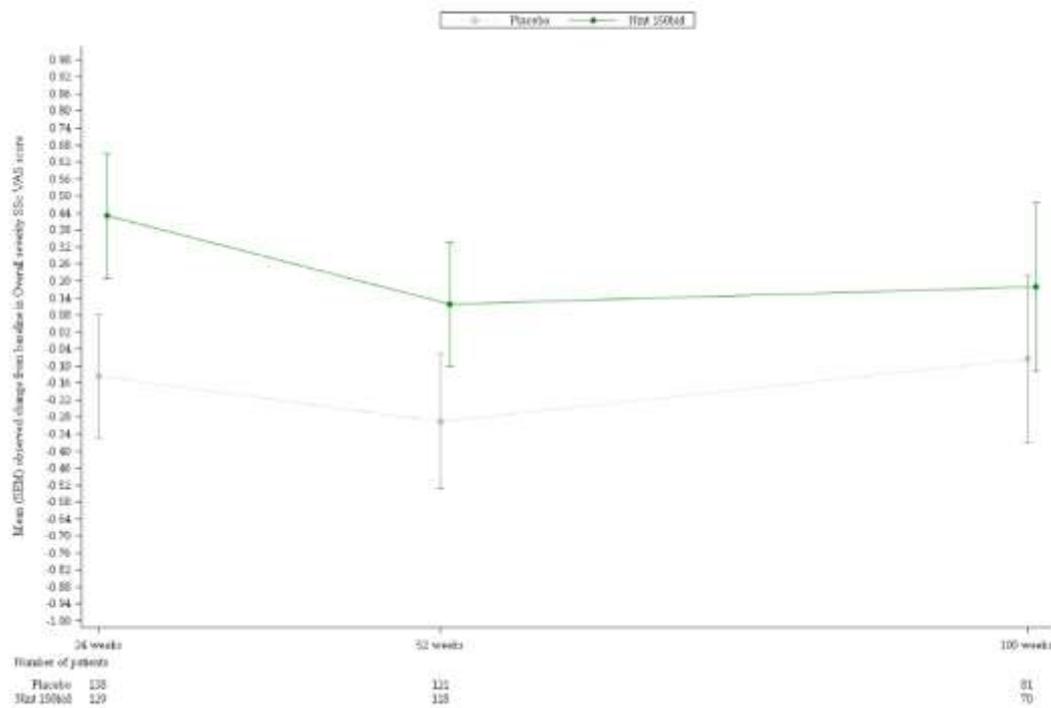
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 27: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Digitale Ulzerationen – Non-MMF-Population



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 28: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Krankheitsschwere insgesamt – Gesamtpopulation



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 29: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SHAQ VAS Krankheitsschwere insgesamt – Non-MMF-Population

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.3 erläuterten Gründen wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Der SHAQ wurde durch den Patienten erhoben und ist ein in mehreren Studien validierter Fragebogen, welcher den HAQ-DI und sechs weitere VAS umfasst. Die beiden Endpunkte *Veränderung des HAQ-DI Scores* und *Veränderung SHAQ VAS-Domänenscores* sind eindeutig definiert und können standardisiert erhoben werden. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.5 Endpunkt Combined Response Index in Systemic Sclerosis (CRISS)

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von CRISS

Studie	Operationalisierung
SENSCIS (1199.214)	<p><u>CRISS-Response</u></p> <p>Definition: CRISS-Response an Woche 52. Patienten wurden als Non-Responder über 52 Wochen gewertet, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neue renale Krise - relative Abnahme der FVC (% des Sollwertes) von $\geq 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert <u>und</u> FVC (% des Sollwertes) $< 80\%$ zu Woche 52 - neu aufgetretene Linksherzinsuffizienz oder neu aufgetretener behandlungsbedürftiger Lungenhochdruck. <p>Für alle anderen Studienteilnehmer wurde der CRISS berechnet aus der absoluten Veränderung des mRSS, FVC (% des Sollwertes), Patient Global VAS, Physician Global VAS und HAQ-DI zu Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline.</p> <p>Für die Auswertung der CRISS Response im Rahmen der Studie SENSCIS wurde der resultierende Score mittels multipler Imputation in einen binären Responder-Endpunkt überführt. Dieser neue Endpunkt wurde getestet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach ATA-Status.</p> <p>Erhebung: durch den Patienten (Patient Global VAS, HAQ-DI) und den Prüfarzt (andere Parameter, s. Definition)</p>
<p>ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; CRISS: Combined Response Index in Systemic Sclerosis; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mRSS: Modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p>	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *CRISS* zu Woche 52 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SENSCIS (1199.214)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
CRISS: Combined Response Index in Systemic Sclerosis; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für *CRISS* erfolgte doppelblind.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der *SENSCIS* Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set wick lediglich um vier Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungskriterien für *CRISS* waren a priori definiert. Die Ergebnisse der Studie wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

- Sonstige Aspekte

In der Studie *SENSCIS* war der Endpunkt *CRISS* präspezifiziert als absolute Veränderung des *CRISS*-Index vom Ausgangswert zu Woche 52 mittels MMRM definiert. Da die Ausgangswerte stark rechtsschief verteilt waren, war die Annahme einer approximativen Normalverteilung nicht gerechtfertigt. Um den *CRISS*-Index zwischen den Behandlungsgruppen zu analysieren, wurde dieser daher mittels multipler Imputation zu einem binären Responder-Endpunkt transformiert. Da die Anpassung der Auswertungsmethode der Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der bei Anwendung der präspezifizierten Methode resultierenden Verletzung der Modellannahme entgegenwirkt, führt die Änderung der Auswertungsmethode nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials.

Für Patienten, mit zu Woche 52 fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

Bei höherem und/oder stark differenziellem Anteil fehlender Werte ist die interne Validität von Analysen allgemein kritischer zu bewerten. Insbesondere für die NRI besteht ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, da hier zu früheren Zeitpunkten vorliegende Messerwerte nicht berücksichtigt werden (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende).

Der Anteil der imputierten Werte war in den beiden Studienarmen unterschiedlich hoch. In der Gesamtpopulation lag für 20,5% der Patienten im Nintedanib-Arm sowie für 16,7% der Patienten im Placebo-Arm teilweise fehlende Messwerte zu Woche 52 vor, die zu einer Wertung als Non-Responder führten (Tabelle 4-47).

Das Ergebnis zum Endpunkt wird somit maßgeblich durch imputierte Daten beeinflusst. Die Interpretierbarkeit der Analyse der CRISS-Response ist daher eingeschränkt.

Abschließend ergibt sich für den Endpunkt CRISS ein hohes Verzerrungspotenzial.

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

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt *CRISS-Response*

Zu Woche 52 zeigten in beiden Behandlungsarmen etwa 10% der Patienten ein Therapieansprechen in Form einer CRISS-Response. Da die Analyse maßgeblich durch imputierte Daten beeinflusst ist, ist eine Interpretation des Ergebnisses nur eingeschränkt möglich.

CRISS-Response

Tabelle 4-47: Ergebnisse für *CRISS-Response* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52

Endpunkt Studie	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt ^d Nintedanib vs. Placebo	
	N ^a	% ^b	fehlende Werte x ^c (% von N)	N ^a	% ^b	fehlende Werte x ^c (% von N)	OR [95%-KI]	p-Wert
CRISS-Response								
Gesamtpopulation								
zu Woche 52	288	12,2	59 (20,5)	288	11,8	48 (16,7)	1,03 [0,57; 1,88]	0,912
Non-MMF-Population								
zu Woche 52	149	10,2	30 (20,1)	148	9,4	23 (15,5)	1,09 [0,45; 2,67]	0,849
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: Anteil der Responder basierend auf den gemittelten Werten durch die MI generierten Datensätzen (100 Imputationen)								
c: Anzahl der Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden								
d: basierend auf einem Cochran-Mantel-Haenszel Test (basierend auf 100 Imputationen). Das OR mit dem 95%-KI, der alle 100 Datensätze berücksichtigt, wurde mittels Rubin's Regel berechnet								
CRISS: Combined Response Index in Systemic Sclerosis; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)								

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.3 erläuterten Gründen wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Der kombinierte Index CRISS wurde durch den Patienten und den Prüfarzt erhoben. Der Endpunkt *Anteil der Patienten mit CRISS-Response* ist eindeutig definiert und kann objektiv erhoben werden. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität/Allgemeiner Gesundheitszustand – RCT**4.3.1.3.3.1 Endpunkte SGRQ, EQ-5D-5L VAS, Patient Global VAS, Physician Global VAS**

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von SGRQ, EQ-5D-5L VAS, Patient Global VAS, Physician Global VAS

Studie	Operationalisierung
SENSCIS (1199.214)	<p><u>Veränderung SGRQ-Gesamtscores</u> Definition: Absolute Veränderung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert über den Analysezeitraum. Werte: 0 bis 100 Interpretation: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verschlechterung.</p> <p><u>Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte</u> Definition: Absolute Veränderung des SGRQ-Gesamtscores von ≥ 4 Punkten vom Ausgangswert zu Woche 52.</p> <p><u>Explorative Zusatzanalysen: Auswertung der Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte unter Berücksichtigung der zum Studienende erhobenen Werte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte zum Behandlungsende</u> Definition: Absolute Veränderung des SGRQ-Gesamtscores von ≥ 4 Punkten vom Ausgangswert zum am Behandlungsende erhobenen Wert. - <u>Zeit bis zur Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte</u> Definition: Zeit von Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt, an dem die SGRQ-Verschlechterung aufgetreten ist, basierend auf allen verfügbaren Daten bis zum Studienende. Zensierung von Patienten ohne Ereignis bei der letzten Wirksamkeitsmessung (spätestens an Tag 708). Patienten ohne SGRQ-Messung zu Studienbeginn bzw. ohne eine Messung nach Studienbeginn wurden an Tag 1 zensiert. Zensierung von Patienten, die vor dem Eintreten einer Verschlechterung des SGRQ um ≥ 4 Punkte verstarben, zum Zeitpunkt des Todes. <p><u>Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores</u> Definition: Absolute Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores (Skala 0-100) gegenüber dem Ausgangswert über den Analysezeitraum. Werte: 0 bis 100 Interpretation: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung.</p> <p><u>Veränderung des Patient Global VAS-Scores</u> Definition: Absolute Veränderung des Patient Global VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert über den Analysezeitraum. Werte: 0 bis 10 Interpretation: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Veränderung des Physician Global VAS-Scores</u></p> <p>Definition: Absolute Veränderung des Physician Global VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert über den Analysezeitraum.</p> <p>Werte: 0 bis 10</p> <p>Interpretation: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung.</p> <p>Erhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zu Woche 0 (Ausgangswert), 24, 52; falls mit der Visite zu Woche 52 nicht auch das Behandlungsende erreicht war (EOT-Visite), fand die Erhebung nochmals einmalig zum Behandlungsende (EOT-Visite zu Woche 68, 84 oder 100) statt. - durch den Patienten bzw. durch den Arzt (Physician Global VAS)
<p>EOT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D-L5: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p>	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ, EQ-5D-5L, Allgemeiner Gesundheitszustand (Patient Global VAS, Physician Global VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie		Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SGRQ							
Veränderung des SGRQ-Gesamtscores							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte							
SENSCIS (1199.214)	NRI	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	WOCF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung des Patient Global VAS-Scores							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung des Physician Global VAS-Scores							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala); WOCF: Worst Observation Carried Forward							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für die Endpunkte SGRQ, EQ-5D-5L, Allgemeiner Gesundheitszustand (Patient Global VAS, Physician Global VAS) erfolgte doppelblind.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Studien SENSCIS erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set der Studie SENSCIS wich lediglich um vier Patienten, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Patienten ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe. In der MMRM-Auswertung wurden alle Studienteilnehmer des Treated Set eingeschlossen, für die neben dem Ausgangswert zumindest ein weiterer Wert vorlag.

Rücklaufquoten:

Der Anteil der Patienten, die die Fragebögen SGRQ, EQ-5D-5L und Patient Global VAS zum Studienbeginn, zu Woche 24 und zu Woche 52 ausreichend ausfüllten, betrug für alle erhobenen Fragebögen mehr als 85%, bezogen auf die Zahl der randomisierten Studienteilnehmer. Dabei unterschieden sich die Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen um weniger als 5%. Somit liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor (Tabelle 4-50).

Entsprechend dem Studiendesign war für einen Teil der Patienten mit Woche 52 das Studienende erreicht. Für diejenigen Patienten, die nach Woche 52 noch an der Studie teilnahmen (N=402), fand nochmals einmalig zum Behandlungsende (EOT-Visite zu Woche 68, 84 oder 100) eine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte statt

(Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende). Zum Behandlungsende betrug die Rücklaufquote für die Fragebögen SGRQ, EQ-5D-5L und Patient Global VAS in etwa 80%. Die Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen unterschieden sich um weniger als 5% (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für die Fragebögen SGRQ, EQ-5D-5L und Patient Global VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SENCIS Fragebogen Zeitpunkt	Gesamtpopulation		Non-MMF-Population	
	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a		Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a	
	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
SGRQ				
Baseline	282 / 288 (97,9)	283 / 288 (98,3)	145 / 149 (97,3)	145 / 148 (98,0)
Woche 24	275 / 288 (95,5)	279 / 288 (96,9)	143 / 149 (96,0)	144 / 148 (97,3)
Woche 52	249 / 281 (88,6)	259 / 285 (90,9)	128 / 145 (88,3)	130 / 146 (89,0)
Behandlungsende ^b	163 / 202 (80,7)	165 / 200 (82,5)	77 / 99 (77,8)	82 / 104 (78,8)
EQ-5D-5L VAS				
Baseline	288 / 288 (100,0)	288 / 288 (100,0)	149 / 149 (100,0)	148 / 148 (100,0)
Woche 24	274 / 288 (95,1)	280 / 288 (97,2)	142 / 149 (95,3)	145 / 148 (98,0)
Woche 52	254 / 281 (90,4)	261 / 285 (91,6)	131 / 145 (90,3)	131 / 146 (89,7)
Behandlungsende ^b	166 / 202 (82,2)	169 / 200 (84,5)	79 / 99 (79,8)	85 / 104 (81,7)
Patient Global VAS				
Baseline	284 / 288 (98,6)	286 / 288 (99,3)	148 / 149 (99,3)	147 / 148 (99,3)
Woche 24	274 / 288 (95,1)	278 / 288 (96,5)	142 / 149 (95,3)	143 / 148 (96,6)
Woche 52	254 / 281 (90,4)	258 / 285 (90,5)	131 / 145 (90,3)	129 / 146 (88,4)
Behandlungsende ^b	163 / 202 (80,7)	168 / 200 (84,0)	79 / 99 (79,8)	84 / 104 (80,8)
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)				
a: alle Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben waren				
b: falls mit der Visite zu Woche 52 nicht auch das Behandlungsende erreicht war (EOT-Visite), fand die Erhebung nochmals einmalig zum Behandlungsende statt (EOT-Visite zu Woche 68, 84 oder 100). Die Rücklaufquoten zum Zeitpunkt Behandlungsende wurden auf Basis derjenigen Patienten berechnet, die die Studie nicht aufgrund des Studiendesigns beendet hatten und zu Zeitpunkt der Erhebung nicht verstorben waren				
EOT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)				

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungskriterien für die Endpunkte SGRQ, EQ-5D-5L und Patient Global VAS waren a priori definiert. Die Ergebnisse der Studie wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, TSAP und CTP ist transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

Endpunkt-Operationalisierung Verschlechterung des SGRQ um ≥ 4 Punkte

Bei dieser Analyse gingen diejenigen Patienten in die Auswertung ein, deren SGRQ-Gesamtscore zu Woche 52 gegenüber dem individuellen Messwert zu Studienbeginn um mindestens 4 Punkte angestiegen war. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser präspezifiziert mittels NRI sowie post-hoc mittels WOCF-Methode ersetzt.

Bei höherem und/oder stark differenziellem Anteil fehlender Werte ist die interne Validität dieser Analysen allgemein kritischer zu bewerten. Insbesondere für die NRI besteht ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, da hier zu früheren Zeitpunkten vorliegende Messerwerte nicht berücksichtigt werden. Was die WOCF-Imputation betrifft, so besteht bei einer größeren Anzahl an Messzeitpunkten eine höhere Chance, den zum Analysezeitpunkt fehlenden Wert durch einen zu einem anderen Messzeitpunkt vorliegenden Wert zu ersetzen. Hat ein Patient keinen Ausgangswert bzw. keinen Wert nach dem Ausgangswert, wurde dieser auch nicht fortgeführt (s. auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende). Da der SGRQ bis Woche 52 außer zu Studienbeginn nur einmalig zu Woche 24 erhoben wurde, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten in der Analyse unberücksichtigt bleiben, höher. Ebenso ist die Validität der imputierten Werte aufgrund eines erhöhten Missklassifikationsrisikos in Bezug auf einer bei Erhebung zu nur einer Visite nach Baseline eingeschränkt.

Der Anteil der imputierten Werte war in den beiden Studienarmen unterschiedlich hoch. In der Gesamtpopulation lag für 13,5% der Patienten im Nintedanib-Arm sowie für 10,1% der Patienten im Placebo-Arm kein Messwert zu Woche 52 vor. In der NRI-Analyse machen die imputierten Werte damit einem Anteil von 27,3% der als SGRQ-Verschlechterungen gewerteten Beobachtungen im Nintedanib-Arm aus, gegenüber 24,6% im Placebo-Arm (Tabelle 4-53).

Das Ergebnis zum Endpunkt wird somit substanziell durch imputierte Daten beeinflusst. Die Interpretierbarkeit der NRI-Analyse der *Verschlechterung des SGRQ um ≥ 4 Punkte* ist daher eingeschränkt.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Abschließend ergibt sich für die Endpunkte SGRQ, EQ-5D-5L und Patient Global VAS ein niedriges Verzerrungspotenzial, mit Ausnahme der NRI-Analyse zum Endpunkt *Verschlechterung des SGRQ um ≥ 4 Punkte*, für die das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet wird.

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.2 (Abschnittsende) erläuterten Gründen werden zur Ableitung des Zusatznutzens für die Fragebögen zur Erhebung der krankheitsspezifischen und generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes die Auswertungen über 52 Wochen herangezogen.

St. George's Respiratory Questionnaire

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt SGRQ

Für den Endpunkt SGRQ zeigten sich für die stetigen Auswertungen zu beiden Analysezeitpunkten für beide Populationen weder im Nintedanib-Arm noch im Placebo-Arm relevante Änderungen. Zu Woche 52 war bei mehr Patienten im Nintedanib-Arm eine Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte zu beobachten (WOCF-Analyse; die NRI-Analyse wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials nicht zur Bewertung herangezogen). Die Behandlungsunterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant.

Veränderung des SGRQ-Gesamtscores

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Veränderung des SGRQ-Gesamtscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

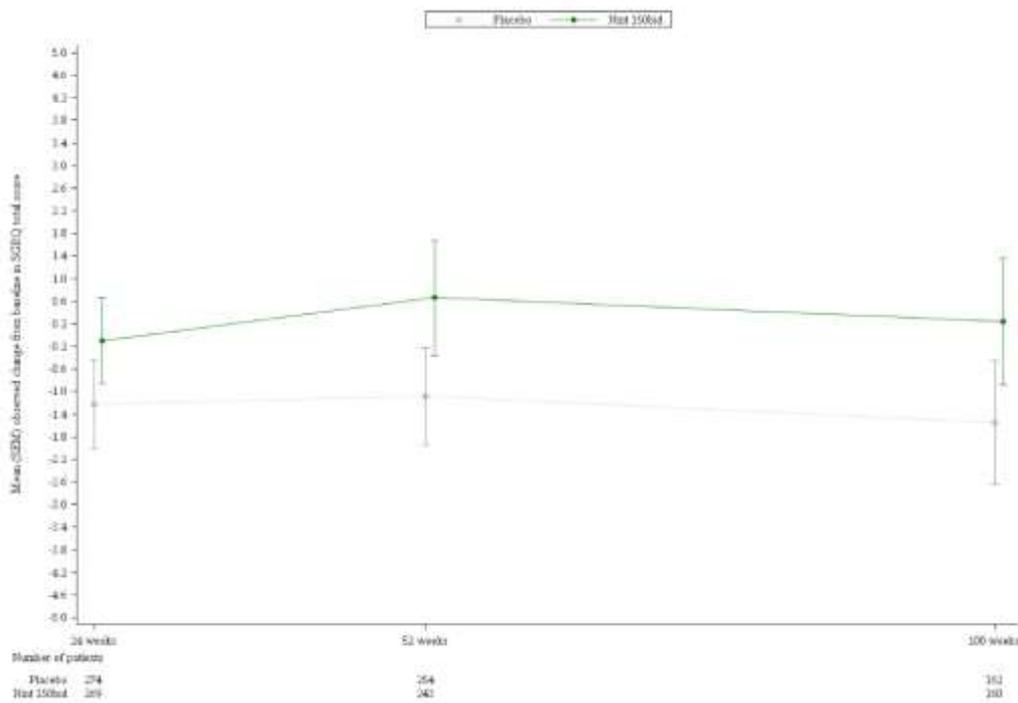
Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des SGRQ-Gesamtscores						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	282	40,74 (20,16)	40,58 (20,96)	0,81 (0,88)	1,69 [-0,73; 4,12] 0,171
	Placebo	283	39,40 (20,94)	38,55 (21,48)	-0,88 (0,87)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	282	40,74 (20,16)	39,44 (20,24)	0,95 (1,01)	1,99 [-0,81; 4,79] 0,164
	Placebo	283	39,40 (20,94)	36,51 (21,93)	-1,04 (1,00)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	145	37,95 (19,71)	38,15 (19,88)	1,44 (1,21)	1,79 [-1,57; 5,16] 0,294
	Placebo	145	37,75 (21,89)	36,96 (21,10)	-0,35 (1,20)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	145	37,95 (19,71)	39,27 (20,11)	0,97 (1,57)	1,62 [-2,72; 5,96] 0,462
	Placebo	145	37,75 (21,89)	34,05 (20,90)	-0,65 (1,54)	

Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten						
b: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert ×Visite						
c: für Patienten, die entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 noch in der Studie verblieben, wurde der Fragebogen SGRQ nur noch einmalig zur EOT-Visite (Behandlungsende) zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben und zu einem Messzeitpunkt zusammengefasst. Da entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 nur noch 402 Patienten an der Studie teilnahmen, liegt zudem nicht für alle Patienten ein Messwert zur EOT-Visite vor (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)						
Ein höherer Wert steht für eine schlechtere subjektiv empfundene Lebensqualität						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; EOT: End of Treatment (Behandlungsende); KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire						

Werte über den Studienverlauf

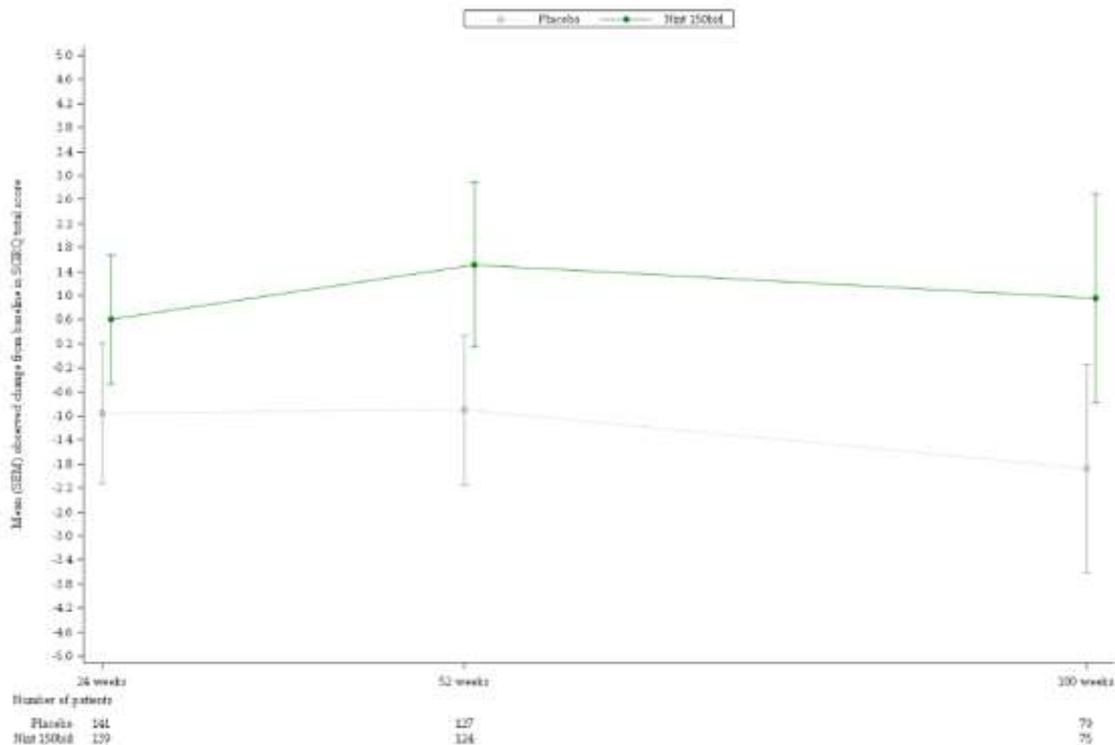
Tabelle 4-52: Werte im Studienverlauf für SGRQ

Studie SENSCIS	Nintedanib				Placebo			
	N ^a	MW (SD)	Me- dian	Spann- weite	N ^a	MW (SD)	Me- dian	Spann- weite
Werte im Studienverlauf								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	282	40,74 (20,16)	40,97	0,0 – 89,6	283	39,40 (20,94)	38,76	0,0 – 88,7
Woche 24	275	40,10 (20,59)	39,48	0,0 – 93,8	279	37,73 (21,96)	35,56	0,0 – 89,2
Woche 52	249	40,36 (20,87)	39,84	0,0 – 91,6	259	38,45 (21,47)	37,85	0,0 – 91,4
Woche 68/84/100 ^b	163	39,70 (20,15)	36,41	1,2 – 85,4	165	36,37 (21,91)	33,09	0,0 – 87,8
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	145	37,95 (19,71)	36,75	0,0 – 87,8	145	37,75 (21,89)	37,14	0,0 – 88,7
Woche 24	143	37,80 (19,68)	38,20	0,0 – 93,8	144	35,92 (22,48)	32,73	0,0 – 85,3
Woche 52	128	37,94 (19,83)	38,17	0,0 – 84,2	130	36,59 (21,12)	36,53	0,0 – 83,5
Woche 68/84/100 ^b	77	39,74 (20,06)	36,32	2,9 – 84,7	82	33,85 (20,87)	30,69	0,0 – 81,4
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: für Patienten, die entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 noch in der Studie verblieben, wurde der Fragebogen SGRQ nur noch einmalig zur EOT-Visite (Behandlungsende) zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben. Daher liegen nicht für alle Patienten Messwerte nach Woche 52 vor (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)								
Ein höherer Wert steht für eine schlechtere subjektiv empfundene Lebensqualität								
EOT: End of Treatment (Behandlungsende); MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire								



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 30: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SGRQ – Gesamt-population



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 31: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für SGRQ – Non-MMF-Population

Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte

Tabelle 4-53: Ergebnisse für *Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte* zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52

Endpunkt Studie SENSCIS	Nintedanib			Placebo			Behandlungs- unterschied	p- Wert ^e
	N ^a	n ^b (%)	imputierte Werte x ^c (% von N; % von n (nur NRI))	N ^a	n ^b (%)	imputierte Werte x ^c (% von N; % von n (nur NRI))	OR [95%-KI] ^d	
Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte								
Gesamtpopulation								
WOCF	272	111 (40,8)	29 (10,7)	278	93 (33,5)	24 (8,6)	1,37 [0,97; 1,94]	0,077
NRI	288	143 (49,7)	39 (13,5; 27,3)	288	118 (41,0)	29 (10,1; 24,6)	1,42 [1,02; 1,97]	0,037
Non-MMF-Population								
WOCF	141	63 (44,7)	17 (12,1)	142	52 (36,6)	15 (10,6)	1,40 [0,87; 2,25]	0,169
NRI	149	81 (54,4)	21 (14,1; 25,9)	148	66 (44,6)	18 (12,2; 27,3)	1,48 [0,94; 2,33]	0,093
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl Studienteilnehmer								
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis								
c: Anzahl der imputierten Werte								
d: OR [95% KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Ein OR kleiner eins zeigt ein geringeres Risiko an, das Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden								
e: p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach ATA-Status berechnet								
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; WOCF: Worst observation carried forward								

Explorative Zusatzanalysen: Auswertung der Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte unter Berücksichtigung der zum Studienende erhobenen Werte

Aufgrund des Studiendesigns und der Endpunkterhebung ergeben sich insbesondere für die dichotome Auswertung der Fragebögen über 52 Wochen hinaus substanzielle Limitationen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2 Abschnittsende). Aus Transparenzgründen werden als explorative Zusatzanalysen die Auswertung der *Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte zum Behandlungsende* sowie der *Zeit bis zur Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte* vorgelegt. Aus den Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten Gründen werden diese Analysen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte zum BehandlungsendeTabelle 4-54: Ergebnisse für *Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte* zum Behandlungsende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie SENSCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungs- unterschied	p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	OR [95%-KI] ^c	
Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte zu zum Behandlungsende						
Gesamtpopulation						
WOCF	262	106 (40,5)	270	93 (34,4)	1,29 [0,91; 1,83]	0,159
NRI	288	135 (46,9)	288	116 (40,3)	1,31 [0,94; 1,82]	0,115
Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte zu zum Behandlungsende						
Non-MMF-Population						
WOCF	136	60 (44,1)	136	51 (37,5)	1,31 [0,81; 2,13]	0,268
NRI	149	74 (49,7)	148	67 (45,3)	1,19 [0,75; 1,88]	0,452
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl Studienteilnehmer						
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis						
c: OR [95% KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Ein OR kleiner eins zeigt ein geringeres Risiko an, das Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden						
d: p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach ATA-Status berechnet						
Berechnet als absolute Veränderung des SGRQ-Gesamtscores von ≥ 4 Punkten vom Ausgangswert zum am Behandlungsende (bis 28 Tage nach der letzten Arzneimittelaufnahme) erhobenen Wert.						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natrium-salz; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; WOCF: Worst observation carried forward						

Zeit bis zur Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 PunkteTabelle 4-55: Ergebnisse für *Zeit bis zur Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtstudiendauer

Endpunkt Studie SENSCIS	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt ^d Nintedanib vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit ^c	N ^a	n ^b (%)	Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit ^c	HR [95% KI]	p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung des SGRQ um ≥ 4 Punkte								
Gesamtpopulation								
Gesamtstudiendauer	288	155 (53,8)	0,121	288	134 (46,5)	0,296	1,27 [1,01; 1,60]	0,043
Non-MMF-Population								
Gesamtstudiendauer	149	84 (56,4)	0,113	148	69 (46,6)	0,268	1,30 [0,94; 1,79]	0,109

Endpunkt Studie SENSCIS	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt ^d Nintedanib vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit ^c	N ^a	n ^b (%)	Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit ^c	HR [95% KI]	p-Wert
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer								
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt ihres letzten verfügbaren SGRQ-Werts oder zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. War dieser Wert nach Tag 708 (Woche 100) wurde der Patient zu diesem Zeitpunkt zensiert. Patienten ohne Wert nach Baseline wurde zum Zeitpunkt Tag 1 zensiert								
c: Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit über 100 Wochen								
d: HR [95% KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung und Ausgangswert als Kovariablen, stratifiziert nach ATA-Status; p-Wert berechnet mittels Wald-Test								
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; WOCF: Worst observation carried forward								

EQ-5D-5L VAS

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D-5L VAS

Für die visuelle Analogskala des EQ-5D-5L zeigte sich für die Gesamtpopulation zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Nachteil für Nintedanib, dessen klinische Relevanz auf der Basis von Hedges' g nicht gesichert ist. Über die Gesamtstudiendauer und für die Non-MMF-Population waren die Behandlungsunterschiede nicht statistisch signifikant.

Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

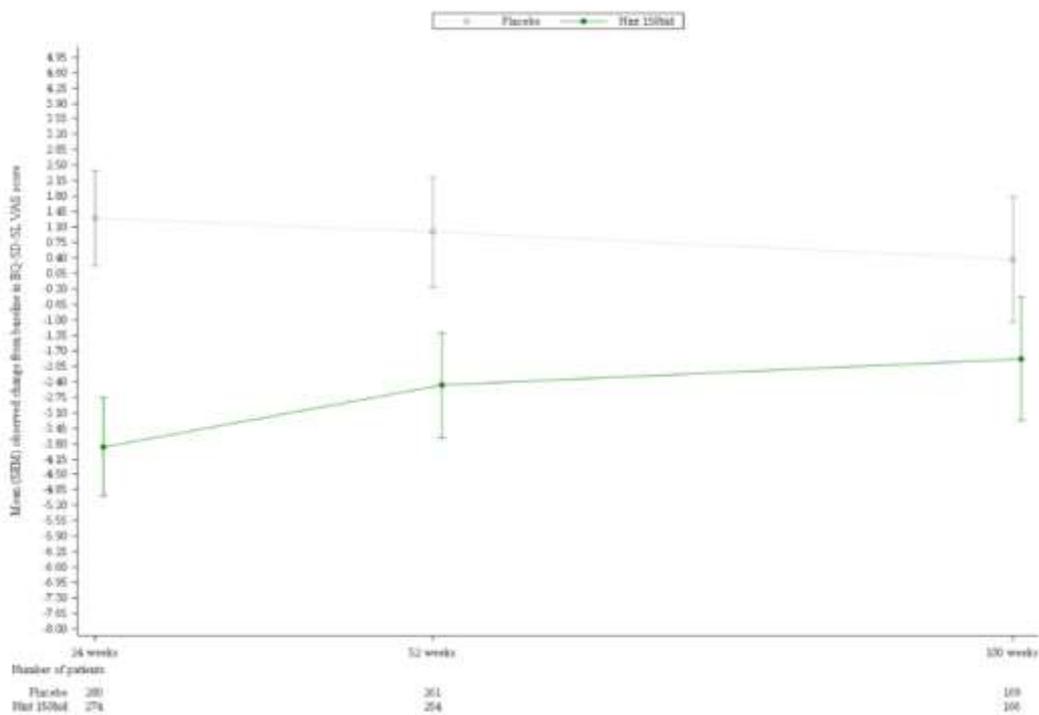
Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	288	66,58 (20,04)	65,22 (20,21)	-2,55 (1,08)	-3,32 [-6,32; -0,33] 0,030 Hedges' g: -0,19 [-0,36; -0,02]
	Placebo	288	66,92 (19,06)	67,99 (20,21)	0,77 (1,07)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	288	66,58 (20,04)	66,25 (20,19)	-2,28 (1,23)	-1,51 [-4,92; 1,89] 0,382
	Placebo	288	66,92 (19,06)	68,50 (20,10)	-0,77 (1,22)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	149	68,51 (20,32)	67,63 (19,21)	-1,87 (1,45)	-2,24 [-6,28; 1,80] 0,276
	Placebo	148	68,01 (18,89)	69,24 (20,75)	0,37 (1,45)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	149	68,51 (20,32)	64,06 (21,08)	-4,91 (1,92)	-3,45 [-8,74; 1,85] 0,201
	Placebo	148	68,01 (18,89)	69,76 (21,25)	-1,47 (1,87)	

Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten						
b: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite.						
c: für Patienten, die entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 noch in der Studie verblieben, wurde der Fragebogen EQ-5D-5L nur noch einmalig zur EOT-Visite (Behandlungsende) zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben und zu einem Messzeitpunkt zusammengefasst. Da entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 nur noch 402 Patienten an der Studie teilnahmen, liegt zudem nicht für alle Patienten ein Messwert zur EOT-Visite vor (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)						
Ein höherer Score steht für einen besseren subjektiv empfundenen Gesundheitszustand						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)						

Werte über den Studienverlauf

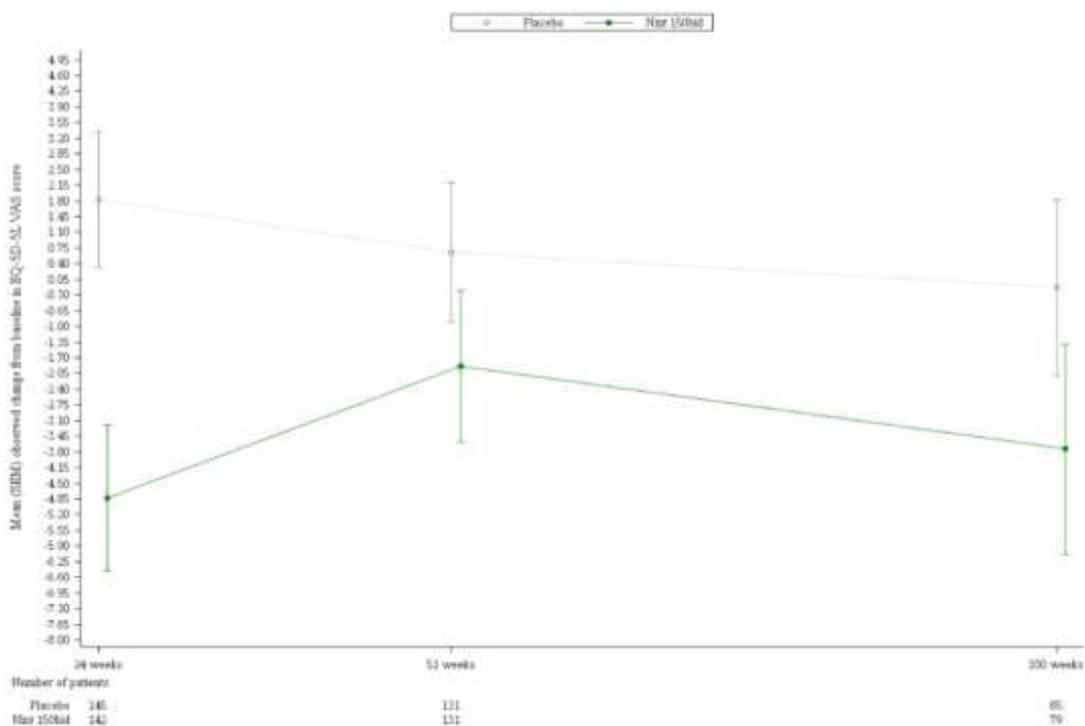
Tabelle 4-57: Werte im Studienverlauf für EQ-5D VAS

Studie SENSCIS	Nintedanib				Placebo			
	N ^a	MW (SD)	Median	Spannweite	N ^a	MW (SD)	Median	Spannweite
Werte im Studienverlauf für EQ-5D-5L VAS								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	288	66,6 (20,0)	70,0	0 – 100	288	66,9 (19,1)	70,0	10 – 100
Woche 24	274	63,6 (21,3)	70,0	0 – 100	280	68,4 (19,7)	70,0	5 – 100
Woche 52	254	65,2 (20,2)	70,0	10 – 100	261	68,0 (20,2)	70,0	10 – 100
Woche 68/84/100 ^b	166	66,3 (20,2)	70,0	10 – 100	169	68,5 (20,1)	70,0	20 – 100
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	149	68,5 (20,3)	70,0	20 – 100	148	68,0 (18,9)	70,0	20 – 100
Woche 24	142	64,6 (21,5)	70,0	0 – 100	145	70,1 (20,4)	70,0	20 – 100
Woche 52	131	67,6 (19,2)	70,0	11 – 100	131	69,2 (20,8)	75,0	10 – 100
Woche 68/84/100 ^b	79	64,1 (21,1)	70,0	10 - 100	85	69,8 (21,2)	75,0	20 – 100
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: für Patienten, die entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 noch in der Studie verblieben, wurde der Fragebogen EQ-5D-5L nur noch einmalig zur EOT-Visite (Behandlungsende) zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben. Daher liegen nicht für alle Patienten Messwerte nach Woche 52 vor (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)								
Ein höherer Score steht für einen besseren subjektiv empfundenen Gesundheitszustand								
EOT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)								



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 32: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für EQ-5D VAS – Gesamt-population



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 33: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für EQ-5D VAS – Non-MMF-Population

Allgemeiner Gesundheitszustand: Gesamteindruck des Patienten**Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zur Patient Global VAS**

Für den Endpunkt *Patient Global VAS* zeigte sich für die Non-MMF-Population über die Gesamtstudiendauer ein signifikanter Effekt zuungunsten von Nintedanib, dessen klinische Relevanz auf der Basis von Hedges' g nicht gesichert ist. Zu Woche 52 war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Für die Gesamtpopulation ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Veränderung des Patient Global VAS Scores

Tabelle 4-58: Ergebnisse für *Veränderung des Patient Global VAS Scores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des Patient Global VAS Scores						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	284	6,02 (2,16)	5,84 (2,26)	-0,34 (0,13)	-0,24 [-0,59; 0,10] 0,170
	Placebo	286	6,32 (1,98)	6,20 (2,27)	-0,09 (0,12)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	284	6,02 (2,16)	5,90 (2,24)	-0,35 (0,15)	-0,38 [-0,78; 0,03] 0,066
	Placebo	286	6,32 (1,98)	6,50 (2,19)	0,03 (0,14)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	148	6,14 (2,05)	5,98 (2,26)	-0,30 (0,18)	-0,40 [-0,90; 0,10] 0,120
	Placebo	147	6,28 (1,97)	6,37 (2,32)	0,09 (0,18)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	148	6,14 (2,05)	5,57 (2,43)	-0,65 (0,23)	-0,71 [-1,34; -0,08] 0,028 Hedges' g: -0,33 [-0,62; -0,04]
	Placebo	147	6,28 (1,97)	6,48 (2,31)	0,06 (0,22)	

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten

b: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert ×Visite

c: für Patienten, die entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 noch in der Studie verblieben, wurde der Fragebogen Patient Global VAS nur noch einmalig zur EOT-Visite (Behandlungsende) zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben und zu einem Messzeitpunkt zusammengefasst. Da entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 nur noch 402 Patienten an der Studie teilnahmen, liegt zudem nicht für alle Patienten ein Messwert zur EOT-Visite vor (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)

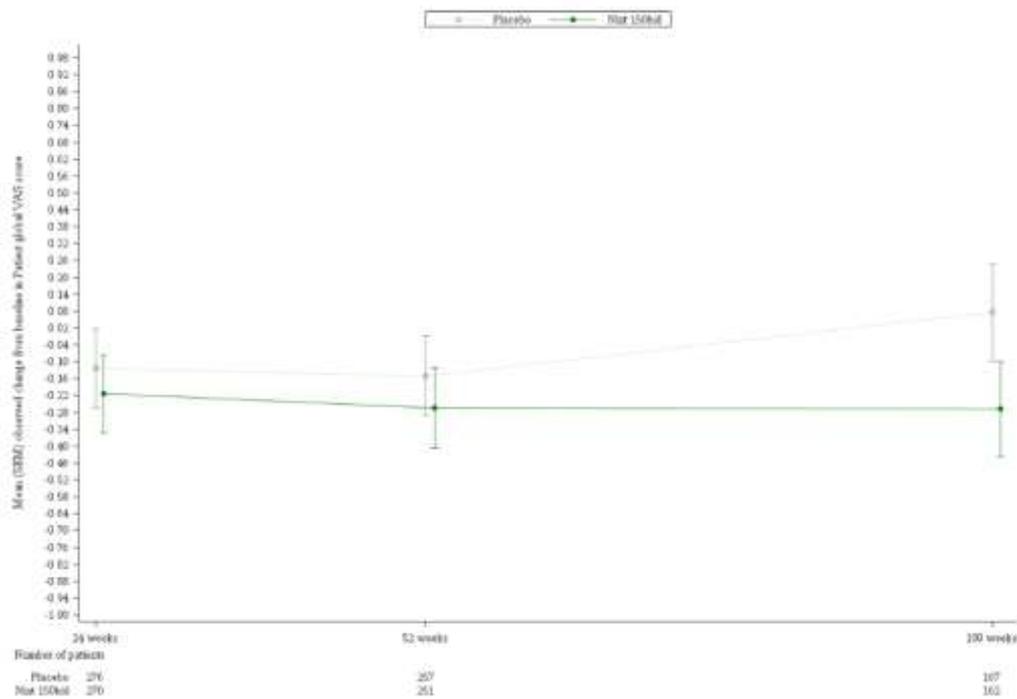
Ein höherer Score steht für einen besseren subjektiv empfundenen Gesundheitszustand

ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/ Mycophenolsäure als Natriumsalz; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)

Werte über den Studienverlauf

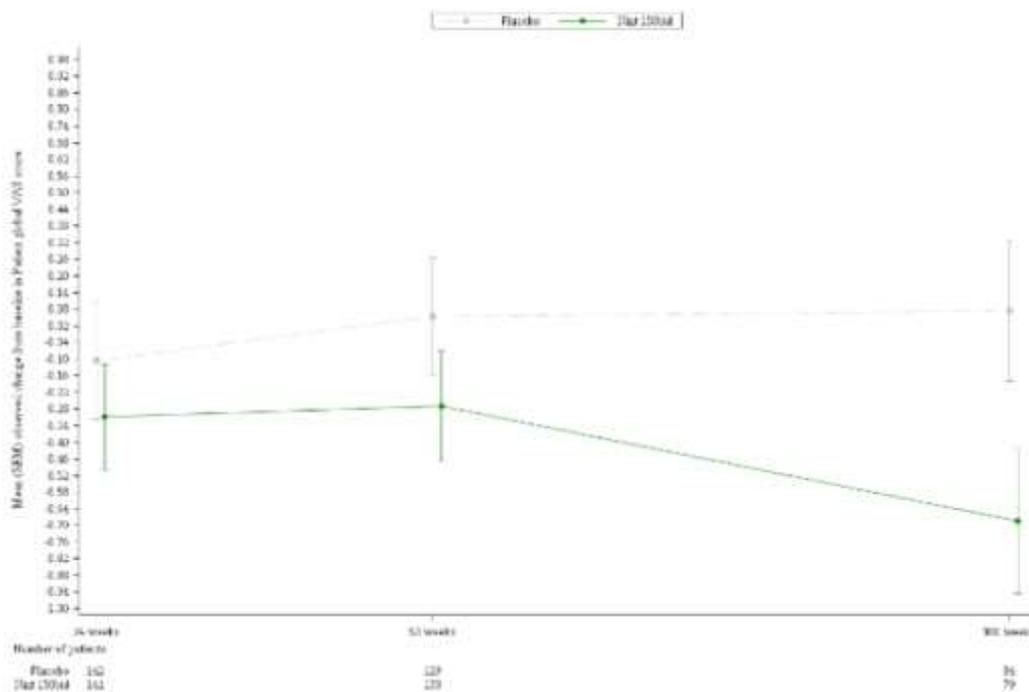
Tabelle 4-59: Werte im Studienverlauf für Patient Global VAS Scores

Studie SENSCIS	Nintedanib				Placebo			
	N ^a	MW (SD)	Me- dian	Spann- weite	N ^a	MW (SD)	Me- dian	Spann- weite
Werte im Studienverlauf für Patient Global VAS Scores								
Gesamtpopulation								
Ausgangswert	284	6,02 (2,16)	5,99	0,0 – 10,0	286	6,32 (1,98)	6,48	0,3 – 10,0
Woche 24	274	5,84 (2,29)	5,95	0,0 – 10,0	278	6,22 (2,33)	6,48	0,0 – 10,0
Woche 52	254	5,85 (2,25)	5,83	0,5 – 10,0	258	6,20 (2,26)	6,48	0,1 – 10,0
Woche 68/84/100 ^b	163	5,89 (2,23)	6,25	0,2 – 10,0	168	6,48 (2,20)	6,86	0,2 – 9,8
Non-MMF-Population								
Ausgangswert	148	6,14 (2,05)	6,09	1,3 – 10,0	147	6,28 (1,97)	6,35	1,5 – 10,0
Woche 24	142	5,86 (2,31)	5,74	0,0 – 10,0	143	6,21 (2,46)	6,40	0,0 – 10,0
Woche 52	131	5,99 (2,25)	6,18	0,5 – 10,0	129	6,37 (2,32)	6,70	0,2 – 10,0
Woche 68/84/100 ^b	79	5,57 (2,43)	6,04	0,2 – 9,9	84	6,48 (2,31)	6,58	0,2 – 9,8
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: für Patienten, die entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 noch in der Studie verblieben, wurde der Fragebogen Patient Global VAS nur noch einmalig zur EOT-Visite (Behandlungsende) zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben. Daher liegen nicht für alle Patienten Messwerte nach Woche 52 vor (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)								
Ein höherer Score steht für einen besseren subjektiv empfundenen Gesundheitszustand								
EOT: End of Treatment (Behandlungsende); MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)								



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 34: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für Patient Global VAS Scores – Gesamtpopulation



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 35: Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für Patient Global VAS Scores – Non-MMF-Population

Allgemeiner Gesundheitszustand: Gesamteindruck des Arztes**Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt Physician Global VAS**

Für den Endpunkt *Physician Global VAS* waren die Veränderungen über beide Populationen und Analysezeitpunkte gering. Für die Gesamtpopulation zeigte sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Nachteil für Nintedanib, dessen klinische Relevanz auf der Basis von Hedges' g nicht gesichert ist. Über die Gesamtstudiendauer war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Für die Non-MMF-Population ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Veränderung des Physician Global VAS Scores

Tabelle 4-60: Ergebnisse für *Veränderung des Physician Global VAS Scores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie SENSCIS	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^b	Behandlungs- unterschied ^b
						MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des Physician Global VAS Scores						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52	Nintedanib	287	6,21 (2,05)	6,14 (2,05)	-0,14 (0,11)	-0,39 [-0,70; -0,08] 0,015 Hedges' g: -0,22 [-0,39; -0,04]
	Placebo	286	6,18 (1,93)	6,48 (2,03)	0,25 (0,11)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	287	6,21 (2,05)	6,44 (1,97)	0,08 (0,14)	-0,14 [-0,54; 0,25] 0,475
	Placebo	286	6,18 (1,93)	6,58 (2,04)	0,22 (0,14)	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52	Nintedanib	149	6,30 (2,13)	6,18 (2,10)	-0,14 (0,16)	-0,35 [-0,81; 0,10] 0,124
	Placebo	147	6,16 (1,98)	6,48 (2,03)	0,21 (0,16)	
zum Studienende ^c	Nintedanib	149	6,30 (2,13)	6,15 (2,05)	-0,02 (0,22)	-0,16 [-0,76; 0,44] 0,596
	Placebo	147	6,16 (1,98)	6,52 (2,15)	0,14 (0,21)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl Studienteilnehmer						
b: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert ×Visite.						
c: für Patienten, die entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 noch in der Studie verblieben, wurde der Fragebogen Physician Global VAS nur noch einmalig zur EOT-Visite (Behandlungsende) zu Woche 68, 84 oder 100 erhoben und zu einem Messzeitpunkt zusammengefasst. Da entsprechend dem Studiendesign nach Woche 52 nur noch 402 Patienten an der Studie teilnahmen, liegt zudem nicht für alle Patienten ein Messwert zur EOT-Visite vor (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2)						
Ein höherer Score steht für eine bessere Bewertung des Gesundheitszustands des Patienten durch den Arzt						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)						

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.3 erläuterten Gründen wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Den in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten Instrumenten zur Beurteilung der krankheits-spezifischen und generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes liegen weit verbreitete und validierte Fragebögen zugrunde. Als solche sind die davon abgeleiteten Endpunkte eindeutig definiert und können standardisiert erhoben werden. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

4.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

4.3.1.3.4.1 Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-61: Operationalisierung von *Gesamtrate UE* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
SENSCIS (1199.214)	Definition: Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Vorkommnis (einschließlich einer Verschlechterung des bestehenden Krankheitszustandes) bei einem Studienteilnehmer, der Studienmedikation erhielt. Dabei musste das Ereignis nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dem angewandten Arzneimittel stehen. Ereignisse wurden registriert von Studienbeginn bis 28 Tage nach der letzten Arzneimitteleinnahme.
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gesamtrate UE							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: unerwünschtes Ereignis							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber
Die Datenerhebung für UE in der SENSCIS Studie erfolgte doppelblind.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der SENSISCIS Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten. Das Treated Set wick lediglich um vier Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungskriterien aller Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen waren im Prüfplan a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent und vollständig berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, TSAP und CTP war für die Gesamtrate UE transparent.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Abschließend ergibt sich für die Gesamtrate UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.2 (Abschnittsende) erläuterten Gründen werden zur Ableitung des Zusatznutzens für unerwünschte Ereignisse die Auswertungen über die Gesamtstudiendauer herangezogen.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate UE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war in der Studie SENSISCIS zwischen dem Nintedanib-Arm und dem Placebo-Arm vergleichbar. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant.

Gesamtrate UE

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Gesamtrate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie SENSISCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	

Endpunkt Studie SENSCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Gesamtrate UE								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	283 (98,3)	288	276 (95,8)	1,03 [1,00; 1,06]	2,46 [0,86; 7,08]	0,02 [-0,00; 0,05]	0,085
Gesamt- studiendauer	288	283 (98,3)	288	281 (97,6)	1,01 [0,98; 1,03]	1,41 [0,44; 4,50]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,560
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	147 (98,7)	148	141 (95,3)	1,04 [0,99; 1,08]	3,65 [0,75; 17,86]	0,03 [0,00; 0,07]	0,089
Gesamt- studiendauer	149	147 (98,7)	148	144 (97,3)	1,01 [0,98; 1,05]	2,04 [0,37; 11,32]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,405
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis								
c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode nach Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins oder eine RD größer null zeigt ein höheres Risiko und ein OR größer eins zeigt eine höhere Chance an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden.								
d: p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test								
KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); UE: unerwünschtes Ereignis; SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)								

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.3 erläuterten Gründen wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse ist international standardisiert (International Conference on Harmonisation, 1996) und wird einheitlich dokumentiert. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate UE auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

4.3.1.3.4.2 Endpunkt Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Gesamtrate SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
SENSCIS (1199.214)	Definition: Ein SUE war definiert als jegliches UE, welches entweder zum Tode oder zu einer unmittelbar lebensbedrohlichen Situation führte, eine dauerhafte oder erhebliche Behinderung/Invalidität hervorrief, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machte oder verlängerte, eine angeborene Anomalie/einen Geburtsdefekt darstellte, aus einem anderen Grund für schwerwiegend erachtet wurde oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich machte, um eine der oben genannten Konsequenzen zu verhindern. Ereignisse wurden registriert von Studienbeginn bis 28 Tage nach der letzten Arzneimittelleinnahme.
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gesamtrate SUE							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber
Die Datenerhebung für SUE in der SENSCIS Studie erfolgte doppelblind.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der SENSISCIS Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten. Das Treated Set wick lediglich um vier Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungskriterien aller Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen waren im Prüfplan a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent und vollständig berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, TSAP und CTP war für die Gesamtrate SUE transparent.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Abschließend ergibt sich für die Gesamtrate SUE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate SUE

In der Studie SENSISCIS ergab sich für den Endpunkt *Gesamtrate SUE* kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Der Anteil der Patienten bei denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat war in der Gesamtpopulation im Nintedanib-Arm geringfügig höher als im Placebo-Arm, während er in der Non-MMF-Population niedriger lag.

Gesamtrate SUE

Tabelle 4-66: Ergebnisse für *Gesamtrate SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie SENSISCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	

Endpunkt Studie SENSCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Gesamtrate SUE								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	69 (24,0)	288	62 (21,5)	1,11 [0,82; 1,50]	1,15 [0,78; 1,70]	0,02 [-0,04; 0,09]	0,487
Gesamt- studiendauer	288	88 (30,6)	288	79 (27,4)	1,11 [0,86; 1,44]	1,16 [0,81; 1,67]	0,03 [-0,04; 0,11]	0,409
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	33 (22,1)	148	40 (27,0)	0,82 [0,55; 1,22]	0,77 [0,45; 1,31]	-0,05 [-0,15; 0,05]	0,329
Gesamt- studiendauer	149	43 (28,9)	148	51 (34,5)	0,84 [0,60; 1,17]	0,77 [0,47; 1,26]	-0,06 [-0,16; 0,05]	0,299
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis								
c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode nach Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins oder eine RD größer null zeigt ein höheres Risiko und ein OR größer eins zeigt eine höhere Chance an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden.								
d: p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test								
KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)								

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.3 erläuterten Gründen wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse ist international standardisiert (International Conference on Harmonisation, 1996) und wird einheitlich dokumentiert. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum Endpunkt *Gesamtrate SUE* auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

4.3.1.3.4.3 Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-67: Operationalisierung von UE, die zum Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
SENSCIS (1199.214)	Definition: Jegliches berichtetes UE, das zum permanenten Absetzen der Studienmedikation führte (keine Re-Exposition in voller oder reduzierter Dosierung).
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: unerwünschtes Ereignis							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für UE in der SENSCIS Studie erfolgte doppelblind.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der SENSCIS Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten. Das Treated Set wick lediglich um vier Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant

einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungskriterien aller Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen waren im Prüfplan a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent und vollständig berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, TSAP und CTP war transparent für die UE, die zum Therapieabbruch führten.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Abschließend ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial für die UE, die zum Therapieabbruch führten.

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

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten

In der Studie SENSICIS war der Anteil der Patienten die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung dauerhaft abbrechen im Nintedanib-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo-Arm. Dabei waren gastrointestinale unerwünschte Ereignisse, insbesondere Diarrhö, der häufigste Grund für einen Therapieabbruch.

Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie SENSICIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	46 (16,0)	288	25 (8,7)	1,84 [1,16; 2,91]	2,00 [1,19; 3,35]	0,07 [0,02; 0,13]	0,008
Gesamt- studiendauer	288	50 (17,4)	288	29 (10,1)	1,72 [1,12; 2,64]	1,88 [1,15; 3,06]	0,07 [0,02; 0,13]	0,011

Endpunkt Studie SENSCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Non-MMF-Population								
Woche 52	149	31 (20,8)	148	16 (10,8)	1,92 [1,10; 3,37]	2,17 [1,13; 4,16]	0,10 [0,02; 0,18]	0,018
Gesamt- studiendauer	149	33 (22,1)	148	18 (12,2)	1,82 [1,07; 3,09]	2,05 [1,10; 3,84]	0,10 [0,01; 0,18]	0,023
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis								
c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode nach Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins oder eine RD größer null zeigt ein höheres Risiko und ein OR größer eins zeigt eine höhere Chance an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden.								
d: p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test.								
KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); UE: unerwünschtes Ereignis; SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)								

Die häufigsten *UE, die zum Therapieabbruch führten* (UE, aufgrund derer mindestens 10 Patienten (und mindestens 1% der Patienten) in einem Studienarm die Therapie abbrechen) werden in Tabelle 4-70 dargestellt. Die deskriptive Darstellung aller in der Studie aufgetretenen *UE, die zum Therapieabbruch führten* nach SOC und PT ist in Anhang 4-G hinterlegt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die häufigsten *UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertung	Nintedanib		Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamtpopulation				
52 Wochen	288	27 (9,4)	288	5 (1,7)
Gesamtstudiendauer	288	29 (10,1)	288	5 (1,7)
Non-MMF-Population				
52 Wochen	149	16 (10,7)	148	4 (2,7)
Gesamtstudiendauer	149	16 (10,7)	148	4 (2,7)
PT: Diarrhö				
Gesamtpopulation				
52 Wochen	288	20 (6,9)	288	1 (0,3)
Gesamtstudiendauer	288	22 (7,6)	288	1 (0,3)

Auswertung	Nintedanib		Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)
Non-MMF-Population				
52 Wochen	149	13 (8,7)	148	0 (0,0)
Gesamtstudiendauer	149	13 (8,7)	148	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b) a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten b: Anzahl der Patienten mit Ereignis MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis				

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.3 erläuterten Gründen wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse ist international standardisiert (International Conference on Harmonisation, 1996) und wird einheitlich dokumentiert. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

4.3.1.3.4.4 Endpunkte zu präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT

Tabelle 4-71: Operationalisierung der präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
SENSCIS (1199.214)	<p><u>Präspezifizierte UE</u> <u>AESI</u></p> <p>Definition: Als UE von besonderem Interesse wurden gastrointestinale Perforationen sowie Leberschädigung betrachtet. Leberschädigung war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT und/oder AST $\geq 8x$ ULN • ALT und/oder AST $\geq 3x$ ULN und Gesamtbilirubin $\geq 2x$ ULN in derselben Blutprobe • ALT und/oder AST $\geq 3x$ ULN und unerklärter INR >1.5 in derselben Blutprobe • ALT und/oder AST $\geq 3x$ ULN und unerklärte Eosinophilie ($>5\%$) in derselben Blutprobe • ALT und/oder AST $\geq 3x$ ULN und Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Dolenz im rechten Oberbauch, Fieber und/oder Ausschlag

Studie	Operationalisierung
	<p>Ereignisse wurden registriert von Studienbeginn bis 28 Tage nach der letzten Arzneimittelaufnahme. Auswertet als AESI wurden nur die Ereignisse, die vom Prüfarzt als AESI erfasst wurden.</p> <p><u>Safety Topics</u></p> <p>Definition: Es wurden 44 präspezifizierte Safety Topics aus 9 übergeordneten Systemen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • System: Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> ○ Abdominalschmerz (MedDRA HLT) ○ Diarrhö (MedDRA PT) ○ Gastrointestinale Perforation (enge SMQ) ○ Übelkeit (MedDRA PT) ○ Pankreatitis (enge SMQ) ○ Erbrechen (MedDRA PT) • System: Metabolisch <ul style="list-style-type: none"> ○ Verminderter Appetit (PT) ○ Gewichtsabnahme (PT Gewichtsverlust, starker Gewichtsverlust) • System: Hepatobiliär <ul style="list-style-type: none"> ○ Arzneimittelbedingte Leberschädigung (MedDRA PT) ○ Leberfunktionsstörungen kombiniert, Subkategorien: <ul style="list-style-type: none"> - Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs – enge SMQ - Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen, umfassende Suche – enge SMQ - Hepatitis, nicht-infektiös – enge SMQ - Leberbezogene Untersuchungen, Zeichen und Symptome – umfassende SMQ ○ Leberversagen (enge SMQ) • System: Leberwerte <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT erhöht (PT ALT abnorm, ALT erhöht) ○ AST erhöht (PT AST abnorm, AST erhöht) ○ AP erhöht (PT AP abnorm, AP erhöht) ○ GGT erhöht (PT GGT abnorm, GGT erhöht) ○ Leberenzymhöhung (PT ALT abnorm, ALT erhöht, AST abnorm, AST erhöht, AP abnorm, AP erhöht, GGT abnorm, GGT erhöht, Leberenzym abnorm, Leberenzym erhöht, Hypertransaminasämie, Leberfunktionstest abnorm, Transaminasen abnorm, Transaminasen erhöht) ○ Hyperbilirubinämie (PT konjugiertes Bilirubin abnorm, konjugiertes Bilirubin erhöht, Blutbilirubin abnorm, Blutbilirubin erhöht, unkonjugiertes Blutbilirubin erhöht, Hyperbilirubinämie, Ikterus Index erhöht, Gelbsucht, hepatozelluläre Gelbsucht) • System: Kardiovaskulär <ul style="list-style-type: none"> ○ Arterielle Thromboembolie (enge SMQ) ○ Herzversagen (enge SMQ) ○ Tiefe Venenthrombose (MedDRA PT) ○ Bluthochdruck (enge SMQ) ○ MACE, Subkategorien: <ul style="list-style-type: none"> - Alle Ereignisse in der SMQ Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich verlaufend) – umfassende SMQ - Alle Schlaganfall-Ereignisse (tödlich und nicht tödlich verlaufend) – PT Hirninfarkt, Subarachnoidalblutung - Tödlich verlaufende Ereignisse in der SOC Herzerkrankungen – PT akuter Herzinfarkt, Arrhythmie, Herzstillstand - Tödlich verlaufende Ereignisse der SOC Gefäßerkrankungen – PT Kreislaufversagen - PT Herztod, plötzlicher Tod, plötzlicher Herztod ○ Myokardinfarkt (enge SMQ) ○ Pulmonale Embolie (MedDRA PT)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ QT-Verlängerung (enge SMQ) ○ Schlaganfall (Gruppe von 92 PT, Aufschlüsselung siehe Anhang 4-G) ○ Hämorrhagischer Schlaganfall (enge SMQ) ○ Hämorrhagischer und ischämischer Schlaganfall (enge SMQ) ○ Ischämischer Schlaganfall (enge SMQ) ○ Venöse Thromboembolie (enge SMQ) <ul style="list-style-type: none"> • System: Blut <ul style="list-style-type: none"> ○ Blutungen (enge SMQ) ○ Hämatopoetische Thrombozytopenie (umfassende SMQ) ○ Neutropenie (enge SMQ) ○ Thrombozytopenie (PT Immun-thrombozytopenische Purpura, Thrombozytenzahl vermindert, Thrombozytopenie) • System: Renal <ul style="list-style-type: none"> ○ Chronische Nierenerkrankung inkl. Laborwerte (umfassende SMQ) ○ Glomerulonephritis, enge Definition (MedDRA HLT) ○ Proteinurie (enge SMQ) ○ Nierenversagen (enge SMQ) ○ Harnwegsinfektion (Gruppe von 131 PT, Aufschlüsselung siehe Anhang 4-G) • System: Psychiatrisch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Depression (enge SMQ) ○ Suizid (enge SMQ) • System: Kutan <ul style="list-style-type: none"> ○ Pruritus (MedDRA PT) ○ Hautausschlag (Gruppe von 21 PT, Aufschlüsselung siehe Anhang 4-G)) ○ Schwere Hautreaktion (enge SMQ) <p><u>Diarrhö differenziert nach Schweregrad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö: CTCAE-Grad ≥ 3 • Diarrhö: CTCAE-Grad < 3 <p><u>UE nach SOC und PT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Entsprechend den Anforderungen der Dossievorlage wurden für die vorliegende Nutzenbewertung UE und SUE nach SOC und PT gemäß MedDRA (Version 21.1) statistisch ausgewertet, die in der jeweiligen SOC bzw. im jeweiligen PT bei mindestens 10 Patienten (und bei mindestens 1% der Patienten) in einem Behandlungsarm aufgetreten sind. <p>Ereignisse wurden registriert von Studienbeginn bis 28 Tage nach der letzten Arzneimitteleinnahme.</p>
	<p>AESI: Adverse Event of Special Interest (UE von besonderem Interesse); ALT: Alanin-Aminotransferase, AP: Alkalische Phosphatase, AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase, HLT: High Level Term; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); INR: International Normalized Ratio, MACE: Major Adverse Cardiac Event (schwere kardiale Komplikation), MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SMQ: Standard MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfragen); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal (oberer Normgrenzwert)</p>

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials der präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AESI							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Safety Topics							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Diarrhö differenziert nach Schweregrad							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE nach SOC und PT							
SENSCIS (1199.214)	Woche 52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamtstudiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AESI: Adverse Event of Special Interest (UE von besonderem Interesse); ITT: Intention-to-Treat; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für UE in der SENSCIS Studie erfolgte doppelblind.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der SENSCIS Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten. Das Treated Set wick lediglich um vier Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

AESI, Safety Topics, Diarrhö differenziert nach Schweregrad

Die Auswertungskriterien aller Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen waren im Prüfplan a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent und vollständig berichtet. Sowohl die AESI als auch die Safety Topics und die Erfassung des Ereignisses Diarrhö nach CTCAE-Grad waren präspezifiziert. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

UE nach SOC und PT

Entsprechend den Anforderungen der Dossievorlage wurden für die vorliegende Nutzenbewertung post-hoc UE und SUE nach SOC und PT gemäß MedDRA statistisch ausgewertet, die in der jeweiligen SOC bzw. im jeweiligen PT bei mindestens 10 Patienten (und bei mindestens 1% der Patienten) in einem Behandlungsarm aufgetreten sind. Da die Analysen aufgrund der Dossieranforderungen durchgeführt wurden, ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, TSAP und CTP war transparent sowohl für die AESI als auch die Safety Topics.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Abschließend ergibt sich für die Endpunkte zu präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

In der Studie SENCIS wurden folgende unerwünschte Ereignisse präspezifiziert erfasst:

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) und Safety Topics

In der Studie SENCIS wurden die AESI *gastrointestinale Perforation* sowie *Leberschädigung* für Berichtzwecke (Pharmakovigilanz) konzipiert. Ereignisse wurden nur dann als AESI erfasst, wenn der Prüfarzt sie als solches berichtete. Ein Adjudizierungsprozess fand nicht statt. Da beide AESI auch über das Safety Topic *Gastrointestinale Perforation (enge Standardised MedDRA Query [SMQ])* bzw. die Safety Topics aus dem System *Hepatobiliär* und *Leberwerte* erfasst sind, werden die Ergebnisse zu den AESI in Modul 4 nicht gesondert dargestellt. Die Ergebnisse zu den AESI sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Im Rahmen der Studie SENCIS wurden für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse 44 Safety Topics aus neun Organsystemen präspezifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zu den Safety Topics unabhängig von der Ereignisrate differenziert nach Schweregrad ausgewertet (als UE und SUE je Safety Topic).

Diarrhö differenziert nach Schweregrad

In der Studie SENSICIS wurde ausschließlich der PT Diarrhö nach CTCAE-Schweregrad erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Auswertung der schweren Diarrhöen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie der nicht-schweren Diarrhöen (CTCAE-Grad < 3) durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Entsprechend den Anforderungen der Dossievorlage wurden für die vorliegende Nutzenbewertung UE und SUE nach SOC und PT gemäß MedDRA statistisch ausgewertet, die in der jeweiligen SOC bzw. im jeweiligen PT bei mindestens 10 Patienten (und bei mindestens 1% der Patienten) in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

Die Ergebnisse zu allen UE-Auswertungen sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Im Folgenden Abschnitt werden die statistisch signifikanten Ergebnisse der Auswertungen zu präspezifizierten UE sowie der Auswertungen zu UE nach SOC und PT dargestellt.

Vorgehensweise für die Darstellung:

In Tabelle 4-73 werden ausschließlich diejenigen Ereignisse der Auswertungen zu den präspezifizierten UE und der Auswertungen nach SOC und PT dargestellt, für die ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied auf der Grundlage des p-Werts ($p < 0,05$) vorliegt. Der Gruppenunterschied wird ausgedrückt als RR und OR (Cochran-Mantel-Haenszel Methode) und RD (Greenland and Robins, 1985), jeweils mit 95%-KI; der p-Wert basiert auf dem Chi-Quadrat-Test aus der Analyse der UE-Häufigkeiten. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der statistischen Verfahren führt die Testentscheidung basierend auf den angegebenen Konfidenzintervallen und p-Werten in wenigen Fällen, insbesondere bei geringen Ereigniszahlen, bei denen der Chi-Quadrat-Test kein valides Ergebnis liefert, zu unterschiedlichen Ergebnissen. Zur Interpretation der statistischen Signifikanz wird in diesen Fällen das Konfidenzintervall des RR herangezogen. Wurde aufgrund fehlender Ereignisse in einem Studienarm kein RR berechnet, beruht die Interpretation der statistischen Signifikanz allein auf dem p-Wert.

Ergebnisse zu PT, die zusätzlich als Safety Topic als Einzel-PT erfasst wurde, werden nur einmal dargestellt. Für Ergebnisse zu SOC, PT oder Safety Topics, die über ein (anderes) Safety Topic breiter oder zusammenfassend erfasst wurden, werden nur die Ergebnisse zum dem entsprechenden Safety Topic dargestellt:

- *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*
 - *PT Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen:*
Identisch als Safety Topic ausgewertet und dargestellt
 - *PT Abdominalschmerz:*
Auf Ebene des MedDRA High Level Term [HLT] als Safety Topic ausgewertet und dargestellt, da umfassender

- **SOC Untersuchungen:**
Gesamtergebnis für die SOC nicht dargestellt, da über die Safety Topics *Gewichtsabnahme* und *Leberenzym erhöht* bei den jeweiligen Organsystemen sinnvoller abgebildet
 - **PT *Gewicht erniedrigt*:**
Als Safety Topic *Gewichtsabnahme* als Gruppe von MedDRA PT ausgewertet und dargestellt, da umfassender
 - **PT und Safety Topics *ALT erhöht*, *AST erhöht* und *GGT erhöht*:**
Als Safety Topic *Leberenzymerrhöhung* als Gruppe von MedDRA PT ausgewertet und dargestellt, da umfassender
- **SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen***
 - **PT *Appetit vermindert***
Identisch als Safety Topic ausgewertet und dargestellt
- **SOC *Leber- und Gallenerkrankungen*:**
Gesamtergebnis für die SOC wird nicht dargestellt, da über das Safety Topic *Leberfunktionsstörungen kombiniert* umfassender abgebildet

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zu den Endpunkten *präspezifizierte UE* sowie *UE nach SOC und PT*

Die in der Studie SENSICIS erfassten statistisch signifikant nachteiligen UE im Nintedanib-Arm entsprechen hinsichtlich der Art und Häufigkeit überwiegend dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib aus den Systemen *Gastrointestinal* und *Metabolisch, Hepatobiliär* und *Leberwerte* sowie *Kardiovaskulär* und beinhaltet Ereignisse wie Diarrhö, Leberfunktionsstörungen und Bluthochdruck (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). Aufgrund der möglichen gastrointestinalen Organmanifestation der SSc zeigen sich nicht nur im Nintedanib-Arm, sondern auch im Placebo-Arm höhere Ereignisraten für gastrointestinale Beeinträchtigungen. Als häufigstes gastrointestinales UE war das Ereignis Diarrhö zu beobachten, wobei dieses überwiegend einen CTCAE-Grad <3 aufweist (nichtsichere Diarrhö). Über 90% der Patienten mit Diarrhö setzten die Behandlung mit Nintedanib fort, woraus sich schließen lässt, dass sich das UE Diarrhö bei den meisten Patienten des Nintedanib-Arms entsprechend den Empfehlungen des Prüfplans gut kontrollieren ließ.

Die SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* beschreibt im Behandlungsarm mit Nintedanib eine statistisch signifikant erhöhte Rate des PT *Pneumonie*. Das Auftreten einer Pneumonie zählt nicht zu den bekannten Nebenwirkungen von Ofev[®]. Auf der Grundlage der Einzelfallbetrachtung kommt die EMA zu dem Ergebnis, dass in der Mehrzahl der Fälle andere Erklärungen vorliegen und schließt, dass es ein Kausalzusammenhang zwischen dem auftreten schwerwiegender Pneumonien und der Therapie mit Nintedanib unwahrscheinlich ist (European Medicines Agency, 2020). Eine Aufnahme des Ereignisses Pneumonien in die Fachinformation war aus Sicht der Zulassungsbehörden nicht erforderlich.

Für die Safety Topics Myokardinfarkt (enge SMQ) und Depression (enge SMQ) zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nintedanib, die auf einer geringen Anzahl von Ereignissen beruhen. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist die Interpretation des Ergebnisses sehr unsicher.

Aus der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* ergibt sich für den PT *Husten* und den PT *Belastungsdyspnoe* jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Nintedanib. Husten und Belastungsdyspnoe bilden krankheitsspezifische Symptome der SSc-ILD ab (Modul 3, Abschnitt 3.2.1.) und zeigen den positiven Effekt von Nintedanib auf die Morbidität der SSc-ILD.

Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT

Tabelle 4-73: Statistisch signifikante Ergebnisse zu den präspezifizierten UE sowie zu UE nach SOC und PT

Studie SENSCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			P-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Systeme: Gastrointestinal und Metabolisch								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	254 (88,2)	288	164 (56,9)	1,55 [1,39; 1,73]	5,65 [3,68; 8,66]	0,31 [0,24; 0,38]	<0,001
Gesamt-studiendauer	288	256 (88,9)	288	178 (61,8)	1,44 [1,30; 1,59]	4,94 [3,19; 7,66]	0,27 [0,20; 0,34]	<0,001
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	132 (88,6)	148	77 (52,0)	1,70 [1,44; 2,01]	7,16 [3,93; 13,04]	0,37 [0,27; 0,46]	<0,001
Gesamt-studiendauer	149	133 (89,3)	148	85 (57,4)	1,55 [1,34; 1,80]	6,16 [3,34; 11,37]	0,32 [0,22; 0,41]	<0,001
Safety Topic: Diarrhö (MedDRA PT) (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	218 (75,7)	288	91 (31,6)	2,40 [2,00; 2,87]	6,74 [4,67; 9,72]	0,44 [0,37; 0,51]	<0,001
Gesamt-studiendauer	288	220 (76,4)	288	94 (32,6)	2,34 [1,96; 2,80]	6,68 [4,63; 9,64]	0,44 [0,36; 0,51]	<0,001
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	112 (75,2)	148	43 (29,1)	2,59 [1,98; 3,38]	7,39 [4,42; 12,36]	0,46 [0,36; 0,56]	<0,001
Gesamt-studiendauer	149	113 (75,8)	148	45 (30,4)	2,49 [1,92; 3,24]	7,18 [4,30; 12,00]	0,45 [0,35; 0,56]	<0,001

Studie SENSCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p- Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Diarrhö (MedDRA PT) CTCAE-Grad ≥3								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	33 (11,5)	288	10 (3,5)	3,30 [1,66; 6,57]	3,60 [1,74; 7,45]	0,08 [0,04; 0,12]	<0,001
Gesamt- studiendauer	288	37 (12,8)	288	10 (3,5)	3,70 [1,88; 7,30]	4,10 [2,00; 8,41]	0,09 [0,05; 0,14]	<0,001
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	16 (10,7)	148	4 (2,7)	3,97 [1,36; 11,60]	4,33 [1,41; 13,28]	0,08 [0,02; 0,14]	0,006
Gesamt- studiendauer	149	18 (12,1)	148	4 (2,7)	4,47 [1,55; 12,89]	4,95 [1,63; 14,99]	0,09 [0,04; 0,15]	0,002
Diarrhö (MedDRA PT) CTCAE-Grad <3								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	185 (64,2)	288	81 (28,1)	2,28 [1,86; 2,80]	4,59 [3,23; 6,53]	0,36 [0,29; 0,44]	<0,001
Gesamt- studiendauer	288	183 (63,5)	288	84 (29,2)	2,18 [1,78; 2,66]	4,23 [2,98; 6,00]	0,34 [0,27; 0,42]	<0,001
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	96 (64,4)	148	39 (26,4)	2,45 [1,82; 3,28]	5,06 [3,08; 8,32]	0,38 [0,28; 0,49]	<0,001
Gesamt- studiendauer	149	95 (63,8)	148	41 (27,7)	2,30 [1,73; 3,07]	4,59 [2,81; 7,50]	0,36 [0,25; 0,47]	<0,001
Safety Topic: Übelkeit (MedDRA PT) (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	91 (31,6)	288	39 (13,5)	2,33 [1,66; 3,27]	2,95 [1,94; 4,48]	0,18 [0,11; 0,25]	<0,001
Gesamt- studiendauer	288	96 (33,3)	288	41 (14,2)	2,34 [1,69; 3,25]	3,01 [2,00; 4,55]	0,19 [0,12; 0,26]	<0,001
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	48 (32,2)	148	16 (10,8)	2,98 [1,78; 5,00]	3,92 [2,10; 7,31]	0,21 [0,12; 0,30]	<0,001
Gesamt- studiendauer	149	52 (34,9)	148	18 (12,2)	2,87 [1,77; 4,66]	3,87 [2,13; 7,03]	0,23 [0,13; 0,32]	<0,001
Safety Topic: Erbrechen (MedDRA PT) (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	71 (24,7)	288	30 (10,4)	2,37 [1,60; 3,51]	2,81 [1,77; 4,47]	0,14 [0,08; 0,20]	<0,001
Gesamt- studiendauer	288	78 (27,1)	288	33 (11,5)	2,36 [1,63; 3,43]	2,87 [1,84; 4,48]	0,16 [0,09; 0,22]	<0,001

Studie SENSCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p- Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	39 (26,2)	148	13 (8,8)	2,98 [1,66; 5,35]	3,68 [1,87; 7,24]	0,17 [0,09; 0,26]	<0,001
Gesamt- studiendauer	149	43 (28,9)	148	15 (10,1)	2,85 [1,66; 4,90]	3,60 [1,90; 6,83]	0,19 [0,10; 0,27]	<0,001
Safety Topic: Abdominalschmerz (MedDRA HLT) (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	53 (18,4)	288	32 (11,1)	1,66 [1,10; 2,49]	1,80 [1,12; 2,90]	0,07 [0,02; 0,13]	0,014
Gesamt- studiendauer	288	56 (19,4)	288	34 (11,8)	1,65 [1,11; 2,44]	1,80 [1,14; 2,86]	0,08 [0,02; 0,14]	0,012
Non-MMF-Population								
Gesamt- studiendauer	149	35 (23,5)	148	21 (14,2)	1,66 [1,01; 2,70]	1,86 [1,02; 3,37]	0,09 [0,00; 0,18]	0,040
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	44 (15,3)	288	22 (7,6)	2,00 [1,23; 3,25]	2,18 [1,27; 3,74]	0,08 [0,02; 0,13]	0,004
Gesamt- studiendauer	288	50 (17,4)	288	29 (10,1)	1,72 [1,12; 2,64]	1,88 [1,15; 3,06]	0,07 [0,02; 0,13]	0,011
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	22 (14,8)	148	4 (2,7)	5,46 [1,93; 15,47]	6,24 [2,09; 18,58]	0,12 [0,06; 0,18]	<0,001
Gesamt- studiendauer	149	25 (16,8)	148	7 (4,7)	3,55 [1,58; 7,95]	4,06 [1,70; 9,71]	0,12 [0,05; 0,19]	<0,001
Safety Topic: Verminderter Appetit (MedDRA PT) (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	27 (9,4)	288	12 (4,2)	2,25 [1,16; 4,35]	2,38 [1,18; 4,79]	0,05 [0,01; 0,09]	0,013
Gesamt- studiendauer	288	28 (9,7)	288	14 (4,9)	2,00 [1,08; 3,72]	2,11 [1,09; 4,09]	0,05 [0,01; 0,09]	0,025
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	13 (8,7)	148	2 (1,4)	6,46 [1,48; 28,11]	6,98 [1,55; 31,49]	0,07 [0,02; 0,12]	0,004
Gesamt- studiendauer	149	13 (8,7)	148	3 (2,0)	4,30 [1,25; 14,79]	4,62 [1,29; 16,57]	0,07 [0,02; 0,12]	0,011
Safety Topic: Gewichtsabnahme (Gruppe von MedDRA PT) (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	34 (11,8)	288	13 (4,5)	2,62 [1,41; 4,85]	2,83 [1,46; 5,49]	0,07 [0,03; 0,12]	0,001
Gesamt- studiendauer	288	39 (13,5)	288	16 (5,6)	2,44 [1,39; 4,26]	2,66 [1,45; 4,88]	0,08 [0,03; 0,13]	0,001

Studie SENSCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p- Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	24 (16,1)	148	8 (5,4)	2,98 [1,38; 6,42]	3,36 [1,46; 7,75]	0,11 [0,04; 0,18]	0,003
Gesamt- studiendauer	149	24 (16,1)	148	10 (6,8)	2,38 [1,18; 4,81]	2,65 [1,22; 5,76]	0,09 [0,02; 0,17]	0,011
Systeme: Hepatobiliär und Leberwerte								
Safety Topic: Leberfunktionsstörungen kombiniert (Gruppe von MedDRA SMQ) (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	50 (17,4)	288	14 (4,9)	3,57 [2,02; 6,31]	4,11 [2,22; 7,62]	0,13 [0,07; 0,18]	<0,001
Gesamt- studiendauer	288	56 (19,4)	288	16 (5,6)	3,50 [2,06; 5,95]	4,10 [2,29; 7,35]	0,14 [0,09; 0,19]	<0,001
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	34 (22,8)	148	8 (5,4)	4,22 [2,02; 8,81]	5,17 [2,30; 11,62]	0,17 [0,10; 0,25]	<0,001
Gesamt- studiendauer	149	38 (25,5)	148	10 (6,8)	3,77 [1,95; 7,29]	4,72 [2,25; 9,90]	0,19 [0,11; 0,27]	<0,001
Safety Topic: Leberenzymhöhung (Gruppe von MedDRA PT) (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	38 (13,2)	288	9 (3,1)	4,22 [2,08; 8,57]	4,71 [2,23; 9,94]	0,10 [0,06; 0,14]	<0,001
Gesamt- studiendauer	288	40 (13,9)	288	11 (3,8)	3,64 [1,90; 6,94]	4,06 [2,04; 8,09]	0,10 [0,06; 0,15]	<0,001
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	22 (14,8)	148	5 (3,4)	4,37 [1,70; 11,23]	4,95 [1,82; 13,47]	0,11 [0,05; 0,18]	<0,001
Gesamt- studiendauer	149	24 (16,1)	148	7 (4,7)	3,41 [1,51; 7,66]	3,87 [1,61; 9,28]	0,11 [0,05; 0,18]	0,001
Safety Topic: Leberversagen (enge SMQ) (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	11 (3,8)	288	3 (1,0)	3,67 [1,03; 13,01]	3,77 [1,04; 13,67]	0,03 [0,00; 0,05]	0,030
Gesamt- studiendauer	288	12 (4,2)	288	3 (1,0)	4,00 [1,14; 14,03]	4,13 [1,15; 14,80]	0,03 [0,01; 0,06]	0,019
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	10 (6,7)	148	2 (1,4)	4,97 [1,11; 22,28]	5,25 [1,13; 24,40]	0,05 [0,01; 0,10]	0,019
Gesamt- studiendauer	149	11 (7,4)	148	2 (1,4)	5,46 [1,23; 24,22]	5,82 [1,27; 26,73]	0,06 [0,01; 0,11]	0,011

Studie SENSCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p- Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
PT: Husten (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	34 (11,8)	288	52 (18,1)	0,65 [0,44; 0,98]	0,61 [0,38; 0,97]	-0,06 [-0,12; -0,00]	0,035
Gesamt- studiendauer	288	41 (14,2)	288	63 (21,9)	0,65 [0,46; 0,93]	0,59 [0,38; 0,91]	-0,08 [-0,14; -0,01]	0,017
PT: Belastungsdyspnoe (UE)								
Gesamtpopulation								
Gesamt- studiendauer	288	3 (1,0)	288	12 (4,2)	0,25 [0,07; 0,88]	0,24 [0,07; 0,87]	-0,03 [-0,06; -0,01]	0,019
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)								
Gesamtpopulation								
Gesamt- studiendauer	288	26 (9,0)	288	12 (4,2)	2,17 [1,12; 4,21]	2,28 [1,13; 4,62]	0,05 [0,01; 0,09]	0,019
PT: Pneumonie (UE)								
Gesamtpopulation								
Gesamt- studiendauer	288	18 (6,3)	288	8 (2,8)	2,25 [0,99; 5,09]	2,33 [1,00; 5,46]	0,03 [0,00; 0,07]	0,045
PT: Pneumonie (SUE)								
Gesamtpopulation								
Gesamt- studiendauer	288	10 (3,5)	288	2 (0,7)	5,00 [1,11; 22,62]	5,14 [1,12; 23,69]	0,03 [0,00; 0,05]	0,020
PT: Atemwegsinfektion (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	5 (1,7)	288	15 (5,2)	0,33 [0,12; 0,91]	0,32 [0,12; 0,90]	-0,03 [-0,06; -0,00]	0,023
PT: Grippe (UE)								
Non-MMF-Population								
Gesamt- studiendauer	149	10 (6,7)	148	2 (1,4)	4,97 [1,11; 22,28]	5,25 [1,13; 24,40]	0,05 [0,01; 0,10]	0,019
System: Kardiovaskulär								
SOC: Gefäßerkrankungen (UE)								
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	22 (14,8)	148	10 (6,8)	2,19 [1,07; 4,45]	2,39 [1,09; 5,24]	0,08 [0,01; 0,15]	0,026

Studie SENSCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p- Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Gesamt- studiendauer	149	25 (16,8)	148	11 (7,4)	2,26 [1,15; 4,42]	2,51 [1,19; 5,31]	0,09 [0,02; 0,17]	0,014
Safety Topic: Bluthochdruck (enge SMQ) (UE)								
Gesamtpopulation								
52 Wochen	288	14 (4,9)	288	5 (1,7)	2,80 [1,02; 7,67]	2,89 [1,03; 8,14]	0,03 [0,00; 0,06]	0,036
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	10 (6,7)	148	3 (2,0)	3,31 [0,93; 11,79]	3,48 [0,94; 12,90]	0,05 [0,00; 0,09]	0,048
Safety Topic: Myokardinfarkt (enge SMQ) (UE)								
Gesamtpopulation								
Gesamt- studiendauer	288	0 (0,0)	288	4 (1,4)	n.b.	n.b.	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,045
Non-MMF-Population								
Gesamt- studiendauer	149	0 (0,0)	148	4 (2,7)	n.b.	n.b.	-0,03 [-0,05; -0,00]	0,043
System: Psychiatrisch								
Safety Topic: Depression (enge SMQ) (UE)								
Non-MMF-Population								
52 Wochen	149	0 (0,0)	148	4 (2,7)	n.b.	n.b.	-0,03 [-0,05; -0,00]	0,043
Gesamt- studiendauer	149	0 (0,0)	148	5 (3,4)	n.b.	n.b.	-0,03 [-0,06; -0,00]	0,024
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
In Tabelle 4-73 werden nur Ergebnisse dargestellt, für die der Gruppenunterschied statistisch signifikant ist. Die vollständigen Auswertungen für präspezifizierte UE und für UE nach SOC und PT für Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Anhang 4-G hinterlegt								
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten								
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis								
c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode nach Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins oder eine RD größer null zeigt ein höheres Risiko und ein OR größer eins zeigt eine höhere Chance an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden.								
d: p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test								
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SMQ: Standard MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfragen); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); UE: unerwünschtes Ereignis								

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

Aus den in Abschnitt 4.2.5.3 erläuterten Gründen wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse ist international standardisiert (International Conference on Harmonisation, 1996) und wird einheitlich dokumentiert. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum Endpunkt *präspezifizierte UE* (AESI, Safety Topics sowie Diarrhö differenziert nach Schweregrad) sowie *UE nach SOC und PT* auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

Im vorliegenden Dossier werden UE berichtet, die im Rahmen der nutzenbewertungsrelevanten Studien aufgetreten waren. Weitere Hinweise auf UE, welche nach erfolgter Zulassung am 15.01.2015 dokumentiert wurden, sind in Modul 3 Abschnitt 3.4 sowie in der aktuellen Fachinformation enthalten (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a).

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-74: Matrix der dargestellten Subgruppenanalysen

Studie Endpunkt	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
Mortalität							
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	○	○	○	○	○	○	○
Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)	●	●	●	●	●	●	○
Absolute FVC-Abnahme um >5% bzw. 10% (% des Sollwertes)	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% bzw. 10% (% des Sollwertes)	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität							
Veränderung des mRSS	●	●	●	●	●	●	○
Verschlechterung des mRSS um ≥5 Punkte	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥5 Punkte	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des HAQ-DI Scores	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der SHAQ VAS-Domänenscores	○	○	○	○	○	○	○
CRISS-Response	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der FACIT-Dyspnoe Atemnot- bzw. Funktionseinschränkungen-Scores	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Veränderung des SGRQ-Gesamtscores	●	●	●	●	●	●	○
Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥4 Punkte	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des Patient Global VAS-Scores	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des Physician Global VAS-Scores	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse							
Gesamtrate UE	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a
Gesamtrate SUE	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a

Studie Endpunkt	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
UE nach SOC und PT ^b	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a
SUE nach SOC und PT ^b	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a
Präspezifizierte UE: UE	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a
Präspezifizierte UE: SUE	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a
UE differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad: ≥3; <3) ^c	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: für die Subgruppe waren a priori deskriptive Analysen geplant.

b: Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zur Interpretation der statistischen Signifikanz wird das Konfidenzintervall des RR herangezogen.

c: ausschließlich das Ereignis Diarrhö (MedDRA PT) wurde nach CTCAE-Schweregrad erhoben.

ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper, CRIS: Combined Response Index in Systemic Sclerosis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; mRSS: Modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score); PT: SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SOC: SSc: Systemische Sklerose (Systemic Sclerosis); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-75 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Hinweis:

Aufgrund der Vielzahl an Subgruppentests werden die Ergebnisse der Interaktionsterme abweichend von der Vorlage nicht in einer einzigen Tabelle (Tabelle 4-75) dargestellt, sondern in einzelnen Tabellen je Endpunktkategorie: Tabelle 4-77 (Mortalität), Tabelle 4-80 (Morbidity), Tabelle 4-83 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität/Allgemeiner Gesundheitszustand), Tabelle 4-86 (UE), Tabelle 4-88 (Auswertungen zu präspezifizierten UE), Tabelle 4-90 (UE nach SOC und PT), Tabelle 4-92 (SUE nach SOC und PT) und Tabelle 4-93 (Diarrhö nach CTCAE-Grad).

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen für die Studie SENSCLIS für beide Populationen (Gesamtpopulation, Non-MMF-Population) durchgeführt. Die verwendete Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Tabelle 4-76 zeigt nochmals die untersuchten Subgruppenmerkmale.

Tabelle 4-76: Subgruppenmerkmale, die als potenzielle Effektmodifikatoren untersucht wurden

Subgruppenmerkmal	Subgruppenkategorien
Alter	<65 Jahre; ≥65 Jahre
Geschlecht	männlich; weiblich
Region	Asien; Europa; Kanada/USA; Rest der Welt
ATA-Status	positiv; negativ
MMF zu Studienbeginn	ja; nein
SSc-Subtyp	diffus-kutan; limitiert-kutan
Körpergewicht	≤65 kg; >65 kg
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose), USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)	

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen in tabellarischer Form je Endpunktkategorie dargestellt. Die Matrix der p-Werte der Interaktionstests sind in Tabelle 4-77 (Mortalität), Tabelle 4-80 (Morbidität), Tabelle 4-83 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität/Allgemeiner Gesundheitszustand), Tabelle 4-86 (UE), Tabelle 4-88 (Auswertungen zu präspezifizierten UE), Tabelle 4-90 (UE nach SOC und PT), Tabelle 4-92 (SUE nach SOC und PT) und Tabelle 4-93 (Diarrhö nach CTCAE-Grad) dargestellt, jeweils gefolgt von der tabellarischen Darstellung der Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm. Die Ergebnisse zu allen Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens zur inhaltlichen Bewertung identifizierter Interaktionen (p-Wert des Interaktionstests $<0,05$) ist in der Gesamtbetrachtung durch keine der untersuchten Subgruppen von einer fazitrelevanten Effektmodifikation auszugehen.

Zwar zeigte sich über alle Endpunkte hinweg für jedes Subgruppenmerkmal mindestens ein statistisch signifikanter Interaktionstest, aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Einzeltests ist dies jedoch zu erwarten. Weiterhin lässt sich bei der Betrachtung der aufgetretenen Interaktionen über die Endpunkte hinweg, kein eindeutiges Muster erkennen.

In der Gesamtschau ist somit nicht davon auszugehen, dass es sich bei den identifizierten Effektmodifikationen und Unterschieden innerhalb der Subgruppen um tatsächliche Signale handelt.

4.3.1.3.5.1 Mortalität

In Tabelle 4-77 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zur Mortalität (inklusive FVC) der Studie SENCIS dargestellt. Interaktions-p-Werte $<0,05$ werden durch kursive fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4-77: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zur *Mortalität* (inklusive *FVC*)

Endpunkt Studie SENCIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache							
Gesamtpopulation							
Gesamtstudiendauer	0,779	0,668	0,106	0,960	0,450	0,873	0,526
Non-MMF-Population							
Gesamtstudiendauer	0,754	0,288	0,204	>0,999	-	0,707	0,261

Endpunkt Studie SENSICIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,491	0,594	0,730	0,277	0,452	0,420	0,862
Gesamtstudiendauer	0,465	0,540	0,661	0,229	0,072	0,221	0,869
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,973	0,533	0,977	0,670	-	0,795	0,552
Gesamtstudiendauer	0,859	0,497	0,637	0,417	-	0,569	0,189
Absolute FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)							
Gesamtpopulation							
Woche 52, WOCF	0,726	0,066	0,903	0,230	0,346	0,640	0,008
Woche 52, NRI	0,672	0,126	0,709	0,251	0,846	0,285	0,043
Non-MMF-Population							
Woche 52, WOCF	0,986	0,517	0,453	0,221	-	0,888	0,030
Woche 52, NRI	0,260	0,838	0,606	0,352	-	0,887	0,147
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)							
Gesamtpopulation							
Gesamtstudiendauer	0,626	0,079	0,766	0,307	0,440	0,910	0,002
Non-MMF-Population							
Gesamtstudiendauer	0,884	0,482	0,440	0,397	-	0,684	<0,001
Absolute FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)							
Gesamtpopulation							
Woche 52, WOCF	0,615	0,700	0,098	0,689 ^a	0,503	0,394	0,426
Woche 52, NRI	0,635	0,715	0,494	0,682	0,344	0,457	0,405
Non-MMF-Population							
Woche 52, WOCF	0,324	0,571	0,157	0,937 ^a	-	0,788	0,577
Woche 52, NRI	0,326	0,125	0,611	0,647	-	0,995	0,653
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)							
Gesamtpopulation							
Gesamtstudiendauer	0,238	0,686	0,510	0,459	0,523	0,796	0,207
Non-MMF-Population							
Gesamtstudiendauer	0,429	0,608	0,872	0,809	-	0,779	0,196
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)							
a: da das Modell nicht konvergiert sind die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar							
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); MMF: Mycophenolat Mofetil/ Mycophenolsäure als Natriumsalz; NRI: Non-Responder Imputation; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose); WOCF: Worst Observation Carried Forward							

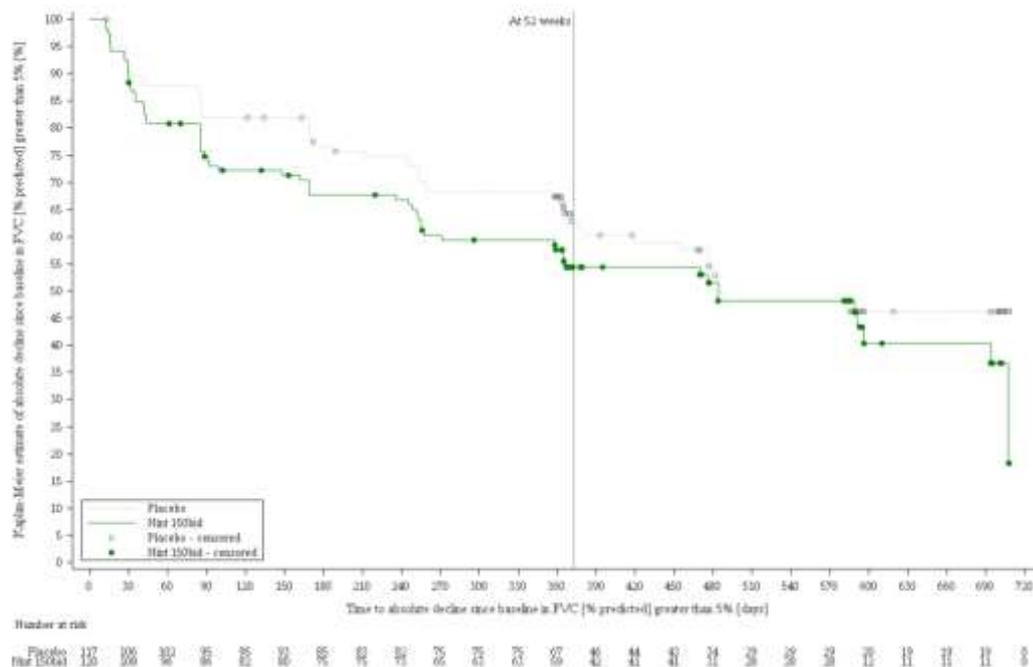
Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zur Mortalität ergaben keinen Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale. Für Endpunkte zur FVC werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79 dargestellt.

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu FVC (*dichotom*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus- prägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt ^c	p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	OR [95%-KI]	
Absolute FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)						
Gewicht						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52; WOCF					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,008	
≤ 65 kg	120	32 (26,7)	117	27 (23,1)	1,20 [0,66; 2,18]	0,523
> 65 kg	167	27 (16,2)	171	55 (32,2)	0,41 [0,24; 0,69]	<0,001
zu Woche 52; NRI					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,043	
≤ 65 kg	120	46 (38,3)	117	38 (32,5)	1,30 [0,76; 2,23]	0,346
> 65 kg	168	46 (27,4)	171	64 (37,4)	0,63 [0,39; 0,99]	0,048
Non-MMF-Population						
zu Woche 52; WOCF					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,030	
≤ 65 kg	78	22 (28,2)	69	15 (21,7)	1,42 [0,67; 3,08]	0,367
> 65 kg	71	16 (22,5)	79	31 (39,2)	0,45 [0,21; 0,91]	0,028
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl Patienten in der Subgruppe						
b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis						
c: OR [95%-KI]: basierend auf einem logistischen Modell mit Behandlung, ATA-Status, Ausgangswert, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe×Behandlung. Ein OR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden						
d: p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test						
e: Berechnet mittels logistischer Regression mit Behandlung, ATA-Status, Ausgangswert, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe×Behandlung						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); WOCF: Worst Observation Carried Forward						

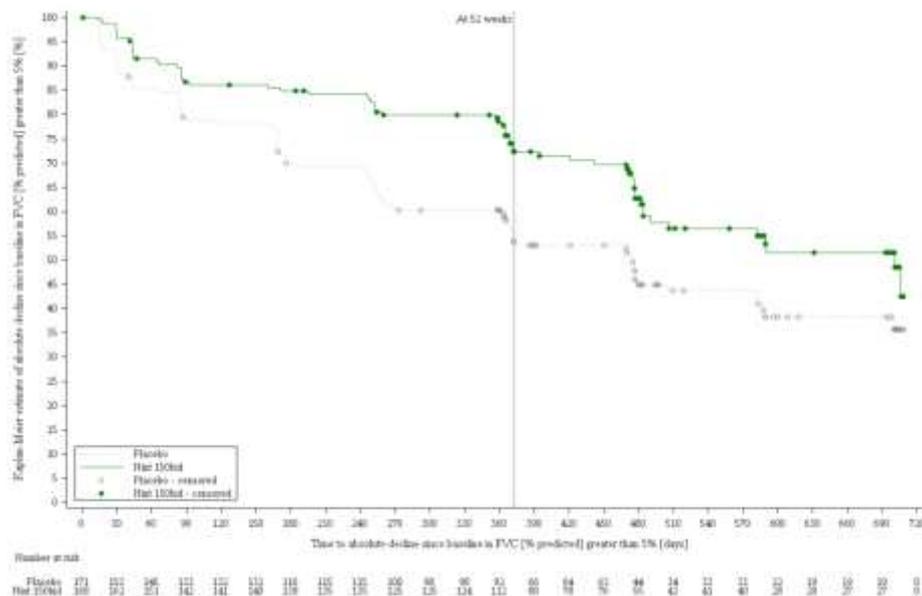
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu *FVC (Ereigniszeitanalyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtstudiendauer

Endpunkt Studie SENSCIS	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt ^c Nintedanib vs. Placebo
	N ^a	n ^b (%)	Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit	N ^a	n ^b (%)	Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit	HR [95% KI]
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)							
Gewicht p-Wert des Interaktionstests ^d =0,002							
Gesamtpopulation							
≤ 65 kg	120	62 (51,7)	0,183	117	52 (44,4)	0,463	1,31 [0,90; 1,90]
> 65 kg	168	63 (37,5)	0,424	171	92 (53,8)	0,356	0,60 [0,43; 0,83]
Gewicht p-Wert des Interaktionstests ^d <0,001							
Non-MMF-Population							
≤ 65 kg	78	42 (53,8)	0,297	69	28 (40,6)	0,504	1,79 [1,10; 2,90]
> 65 kg	71	30 (42,3)	0,411	79	54 (68,4)	0,182	0,53 [0,34; 0,83]
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)							
a: Anzahl Patienten in der Subgruppe							
b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis							
c: HR [95%-KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung und Ausgangswert als Kovariablen, stratifiziert nach ATA-Status							
d: Berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung und Ausgangswert als Kovariablen, stratifiziert nach ATA-Status und dem Interaktionsterm Subgruppe×Behandlung							
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/ Mycophenolsäure als Natriumsalz; n.b.: nicht berechnet; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)							



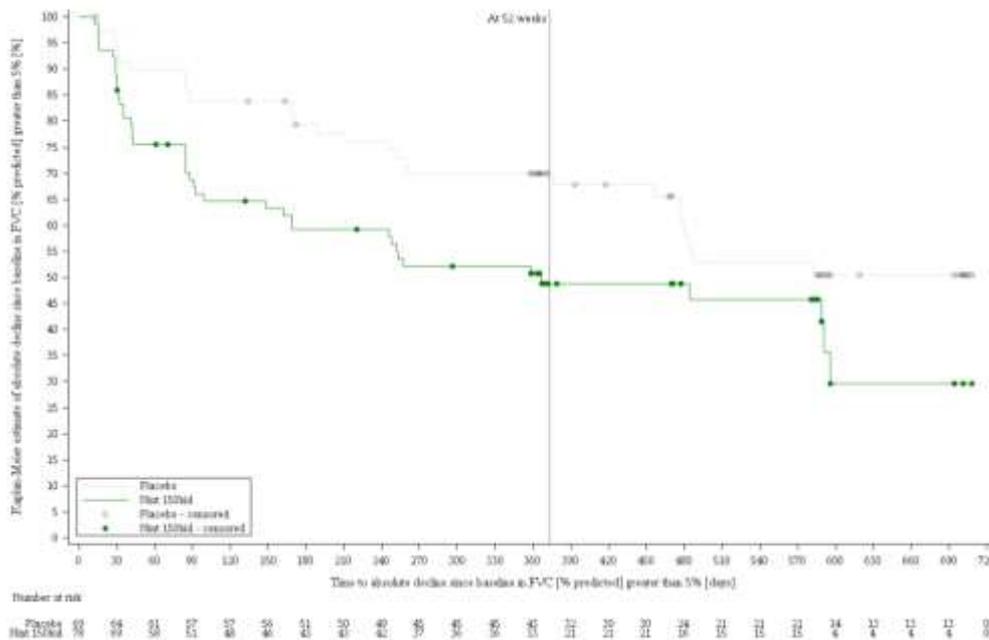
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)* für die Studie SENCIS – Gesamtpopulation (Subgruppe Gewicht ≤ 65 kg)



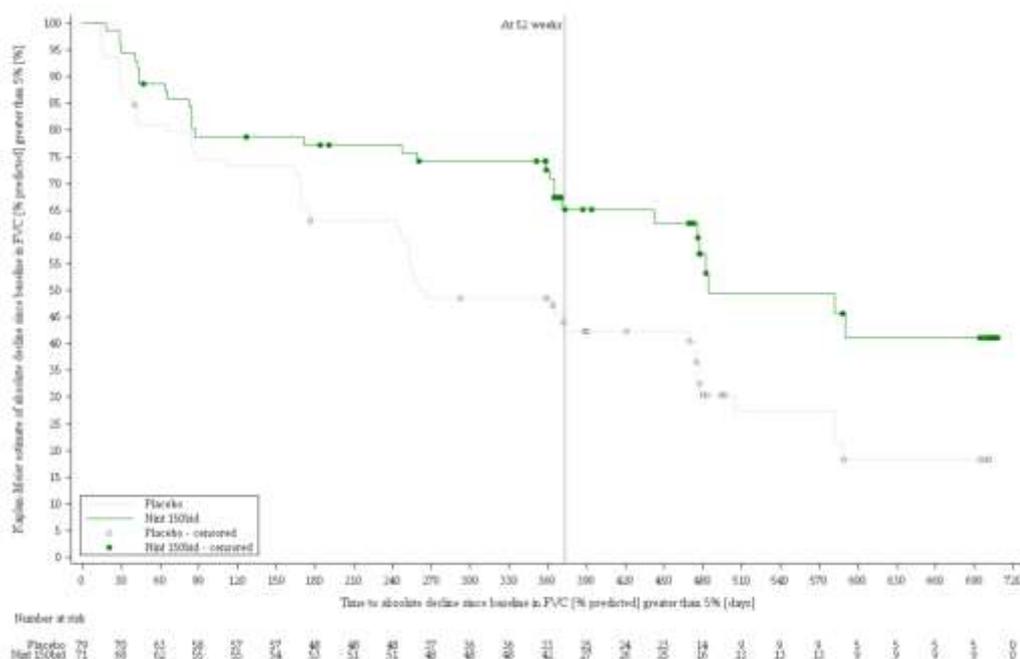
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)* für die Studie SENCIS – Gesamtpopulation (Subgruppe Gewicht > 65 kg)



Quelle:(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)* für die Studie SENCIS – Non-MMF-Population (Subgruppe Gewicht ≤ 65 kg)



Quelle:(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)* für die Studie SENCIS – Non-MMF-Population (Subgruppe Gewicht > 65 kg)

4.3.1.3.5.2 Morbidität

In Tabelle 4-80 sind die p-Werte der Interaktionstests für Endpunkte zur Morbidität der Studie SENSIS dargestellt. Interaktions-p-Werte <0,05 werden durch kursive fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zur *Morbidität*

Endpunkt Studie SENSIS	Merkmal						
	ATA-Status	Ge-schlecht	Alter	Region	MMF-Therapie	SSc-Subtyp	Körper-gewicht
SSc-ILD-bezogene Morbidität							
Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,982	0,660	0,160	0,732	0,551	0,704	0,516
zum Studienende	0,316	0,704	0,244	0,227	0,784	0,998	0,436
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,311	0,095	0,074	0,708	-	0,175	0,719
zum Studienende	0,511	0,206	0,227	0,635	-	0,591	0,890
Veränderung des FACIT-Funktionale Funktionseinschränkungen -Scores							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,602	0,200	0,698	0,905	0,519	0,764	0,378
zum Studienende	0,562	0,411	0,751	0,622	0,472	0,810	0,672
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,929	0,190	0,700	0,995	-	0,130	0,510
zum Studienende	0,869	0,172	0,965	0,569	-	0,142	0,909
SSc-bezogene Morbidität							
Veränderung des mRSS							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,181	0,125	0,949	0,870	0,517	0,937	0,091
zum Studienende	0,862	0,221	0,282	0,614	0,810	0,235	0,206
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,393	0,237	0,863	0,267	-	0,808	0,270
zum Studienende	0,982	0,052	0,467	0,706	-	0,212	0,206
Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52, WOCF	0,563	0,201	0,837	0,913 ^a	0,801	0,753	0,027
zu Woche 52, NRI	0,521	0,754	0,425	0,512 ^a	0,530	0,151	0,014

Endpunkt Studie SENSISCIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
Non-MMF-Population							
zu Woche 52, WOCF	0,919	0,407	0,829	0,976 ^a	-	0,560	0,207
zu Woche 52; NRI	0,263	0,936	0,657	0,511 ^a	-	0,644	0,154
Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte							
Gesamtpopulation							
zum Studienende	0,409	0,228	0,661	0,577	0,579	0,241	0,279
Non-MMF-Population							
zum Studienende	0,380	0,496	0,692	0,931	-	0,133	0,800
Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,020	0,361	0,895	0,817	0,633	0,314	0,425
zum Studienende	0,252	0,021	0,446	0,392	0,560	0,868	0,757
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,422	0,462	0,951	0,300	-	0,801	0,403
zum Studienende	0,519	0,163	0,988	0,010	-	0,341	0,999
Veränderung des HAQ-DI-Scores							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,639	0,597	0,092	0,922	0,615	0,823	0,747
zum Studienende	0,371	0,295	0,201	0,493	0,322	0,431	0,716
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,641	0,323	0,122	0,814	-	0,839	0,885
zum Studienende	0,177	0,687	0,359	0,314	-	0,461	0,360
Veränderung des SHAQ VAS Domänenscores: Schmerzen							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,312	0,402	0,217	0,632	0,950	0,304	0,698
zum Studienende	0,789	0,411	0,388	0,052	0,108	0,176	0,238
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,990	0,309	0,203	0,903	-	0,520	0,350
zum Studienende	0,234	0,534	0,900	0,005^b	-	0,559	0,015
Veränderung des SHAQ VAS Domänenscores: Darmprobleme							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,457	0,676	0,388	0,643	0,063	0,944	0,722
zum Studienende	0,677	0,201	0,733	0,408	0,651	0,484	0,060
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,770	0,903	0,694	0,761	-	0,798	0,685
zum Studienende	0,772	0,808	0,031	0,266 ^b	-	0,452	0,354

Endpunkt Studie SENSISCIS	Merkmal						
	ATA-Status	Ge-schlecht	Alter	Region	MMF-Therapie	SSc-Subtyp	Körper-gewicht
Veränderung des SHAQ VAS Domänenscores: Atemwegsprobleme							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,371	0,386	0,482	0,566	0,725	0,406	0,461
zum Studienende	0,642	0,579	0,486	0,909	0,531	0,808	0,521
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,818	0,205	0,720	0,008	-	0,226	0,416
zum Studienende	0,835	0,189	0,819	0,536 ^b	-	0,575	0,841
Veränderung des SHAQ VAS Domänenscores: Raynaud-Syndrom							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,236	0,390	0,215	0,002	0,531	0,749	0,946
zum Studienende	0,414	0,020	0,761	0,335	0,242	0,619	0,440
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,476	0,203	0,558	0,123	-	0,535	0,687
zum Studienende	0,839	0,083	0,663	0,792 ^b	-	0,164	0,407
Veränderung des SHAQ VAS Domänenscores: Digitale Ulzerationen							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,016	0,762	0,763	0,008	0,379	0,618	0,107
zum Studienende	0,365	0,101	0,180	0,045	0,941	0,837	0,701
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,234	0,818	0,806	0,313	-	0,008	0,207
zum Studienende	0,766	0,838	0,094	0,715 ^b	-	0,953	0,203
Veränderung des SHAQ VAS Domänenscores: Krankheitsschwere insgesamt							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,066	0,497	0,980	0,114	0,946	0,882	0,850
zum Studienende	0,156	0,544	0,098	0,476	0,860	0,718	0,888
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,491	0,335	0,594	0,303	-	0,190	0,441
zum Studienende	0,918	0,934	0,240	0,455 ^b	-	0,231	0,886
Anteil der CRISS-Responder							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,522	0,414	0,897	0,901	0,871	0,890	0,571
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,717	n.b. ^c	n.b. ^c	n.b. ^c	-	0,811	0,730
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)							
a: da das Modell nicht konvergiert sind die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar							
b: die Kategorie „Rest der Welt" wurde aufgrund numerischer Instabilitäten (verursacht durch die geringe Anzahl an Patienten in der Kategorie) aus dem Modell entfernt							
c: n.b., da das Modell nicht konvergiert							

Endpunkt Studie SENSISCIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
p-Wert <0,05 kursiv fettgedruckt							
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; CRIS: Combined Response Index in Systemic Sclerosis; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; mRSS: Modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score); n.b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala); WOCF: Worst Observation Carried Forward							

Für Endpunkte zur Morbidität werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-81 und Tabelle 4-82 dargestellt.

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu *Morbidität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Population	Behand- lung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^{b, c}	Behandlungs- unterschied ^{b, c}
Analyse- zeitpunkt						MWD [95%-KI]
Merkmal						
Ausprägung						
Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen						
ATA-Status					p-Wert des Interaktionstests ^c =0,020	
Gesamtpopulation						
zu Woche 52						
positiv	Nintedanib	173	0,33 (0,88)	0,29 (0,89)	0,09 (0,06)	0,08 [-0,07; 0,24]
	Placebo	177	0,25 (0,77)	0,20 (0,59)	0,00 (0,06)	
negativ	Nintedanib	115	0,07 (0,37)	0,10 (0,44)	-0,06 (0,07)	-0,22 [-0,41; -0,02]
	Placebo	111	0,12 (0,50)	0,30 (0,89)	0,16 (0,07)	Hedges' g: -0,30 [-0,57; -0,03]
Geschlecht					p-Wert des Interaktionstests ^b =0,021	
Gesamtpopulation						
zum Studienende						
männlich	Nintedanib	67	0,16 (0,59)	0,08 (0,28)	-0,13 (0,12)	-0,36 [-0,69; -0,04]
	Placebo	76	0,28 (0,86)	0,40 (1,19)	0,24 (0,12)	Hedges' g: -0,54 [-1,02; -0,06]
weiblich	Nintedanib	221	0,24 (0,77)	0,18 (0,60)	0,06 (0,08)	0,11 [-0,12; 0,34]
	Placebo	212	0,17 (0,60)	0,05 (0,31)	-0,05 (0,09)	

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

Endpunkt Population Analyse- zeitpunkt Merkmal Ausprägung	Behand- lung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^{b, c}	Behandlungs- unterschied ^{b, c}
						MWD [95%-KI]
Region						p-Wert des Interaktionstests ^b =0,010
Non-MMF Population						
<i>zum Studienende</i>						
Europa	Nintedanib	76	0,18 (0,69)	0,05 (0,23)	0,29 (0,14)	0,11 [-0,31; 0,53]
	Placebo	68	0,21 (0,61)	0,47 (1,37)	0,18 (0,15)	
Kanada und USA	Nintedanib	12	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,46 (0,32)	0,09 [-0,81; 0,99]
	Placebo	16	0,19 (0,75)	0,00 (0,00)	0,37 (0,32)	
Asien	Nintedanib	52	0,15 (0,50)	0,00 (0,00)	0,11 (0,18)	0,02 [-0,47; 0,50]
	Placebo	59	0,19 (0,66)	0,00 (0,00)	0,10 (0,16)	
Rest der Welt	Nintedanib	9	0,00 (0,00)	3,00 (-)	3,12 (0,52)	2,90 [1,32; 4,47] Hedges' g: 2,76 [1,32; 4,21]
	Placebo	5	0,00 (0,00)	0,00 (-)	0,22 (0,59)	
Veränderung des SHAQ VAS-Domänenscores Schmerzen						
Region						p-Wert des Interaktionstests ^{b, d} =0,005
Non-MMF Population						
<i>zum Studienende</i>						
Europa	Nintedanib	67	2,91 (2,70)	2,17 (2,21)	-0,33 (0,37)	-0,81 [-1,89; 0,27]
	Placebo	63	3,30 (2,53)	3,12 (2,82)	0,49 (0,40)	
Kanada und USA	Nintedanib	12	2,79 (3,63)	3,10 (3,25)	1,09 (0,86)	2,31 [0,09; 4,54] Hedges' g: 0,95 [0,18; 1,72]
	Placebo	16	1,42 (1,55)	0,96 (2,33)	-1,23 (0,73)	
Asien	Nintedanib	52	1,89 (2,06)	2,76 (3,05)	0,51 (0,45)	1,46 [0,30; 2,62] Hedges' g: 0,62 [0,13; 1,11]
	Placebo	59	2,15 (2,34)	1,35 (2,00)	-0,96 (0,38)	
Rest der Welt ^d	Nintedanib	-	-	-	-	-
	Placebo	-	-	-	-	
Gewicht						p-Wert des Interaktionstests ^b =0,015
Non-MMF Population						
<i>zum Studienende</i>						
≤ 65 kg	Nintedanib	70	2,67 (2,48)	3,19 (2,80)	0,54 (0,40)	1,49 [0,41; 2,57] Hedges' g: 0,64 [0,18; 1,09]
	Placebo	65	2,72 (2,40)	1,51 (2,05)	-0,96 (0,38)	

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

Endpunkt Population Analyse- zeitpunkt Merkmal Ausprägung	Behand- lung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^{b, c}	Behandlungs- unterschied ^{b, c}
						MWD [95%-KI]
>65 kg	Nintedanib	65	2,52 (2,87)	1,83 (2,31)	-0,31 (0,38)	-0,35 [-1,35; 0,65]
	Placebo	76	2,48 (2,45)	2,42 (2,80)	0,04 (0,34)	
Veränderung des SHAQ VAS Domänenscore Darmprobleme						
Alter					p-Wert des Interaktionstests ^b =0,031	
<i>Non-MMF Population</i>						
zum Studienende						
<65 Jahre	Nintedanib	102	1,81 (2,62)	2,96 (2,85)	1,23 (0,32)	0,71 [-0,18; 1,59]
	Placebo	105	1,33 (2,00)	1,74 (2,26)	0,52 (0,31)	
≥65 Jahre	Nintedanib	32	1,72 (2,53)	4,13 (3,59)	2,56 (0,60)	2,70 [1,11; 4,29] Hedges' g: 1,07 [0,44; 1,70]
	Placebo	35	1,22 (2,16)	0,89 (1,70)	-0,13 (0,54)	
Veränderung des SHAQ VAS-Domänenscores Raynaud-Syndrom						
Region					p-Wert des Interaktionstests ^b =0,002	
<i>Gesamtpopulation</i>						
zu Woche 52						
Europa	Nintedanib	125	3,12 (3,04)	3,34 (3,13)	0,40 (0,22)	0,46 [-0,18; 1,09]
	Placebo	114	3,12 (2,83)	2,85 (2,54)	-0,05 (0,24)	
Kanada und USA	Nintedanib	69	3,01 (3,03)	3,26 (3,06)	0,40 (0,30)	1,09 [0,27; 1,91] Hedges' g: 0,47 [0,12; 0,82]
	Placebo	70	2,51 (2,79)	1,88 (2,41)	-0,69 (0,30)	
Asien	Nintedanib	59	1,79 (2,53)	1,86 (2,64)	-0,42 (0,33)	0,08 [-0,77; 0,93]
	Placebo	71	2,56 (3,07)	2,23 (2,51)	-0,51 (0,28)	
Rest der Welt	Nintedanib	11	5,50 (3,69)	6,44 (2,82)	2,70 (0,78)	4,16 [2,14; 6,18] Hedges' g: 1,72 [0,79; 2,65]
	Placebo	12	3,64 (3,05)	1,81 (2,19)	-1,46 (0,68)	

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

Endpunkt Population Analyse- zeitpunkt Merkmal Ausprägung	Behand- lung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^{b, c}	Behandlungs- unterschied ^{b, c}
						MWD [95%-KI]
Geschlecht					p-Wert des Interaktionstests ^b =0,020	
Gesamtpopulation						
<i>zum Studienende</i>						
Männlich	Nintedanib	61	2,75 (3,15)	1,85 (2,46)	-0,93 (0,35)	-1,21 [-2,17; -0,25]
	Placebo	68	2,60 (2,62)	2,96 (2,82)	0,28 (0,34)	Hedges' g: -0,51 [-0,91; -0,11]
Weiblich	Nintedanib	203	2,93 (3,02)	2,25 (2,65)	-0,23 (0,22)	0,15
	Placebo	199	2,91 (2,99)	2,36 (2,73)	-0,38 (0,22)	[-0,47; 0,76]
Veränderung des SHAQ VAS-Domänenscores Digitale Ulzerationen						
ATA-Status					p-Wert des Interaktionstests ^c =0,016	
Gesamtpopulation						
<i>zu Woche 52</i>						
positiv	Nintedanib	160	1,89 (2,96)	2,11 (2,98)	0,61 (0,19)	0,81 [0,29; 1,32]
	Placebo	165	1,49 (2,44)	1,23 (2,03)	-0,19 (0,18)	Hedges' g: 0,36 [0,13; 0,59]
negativ	Nintedanib	104	1,02 (2,29)	1,36 (2,56)	0,10 (0,23)	-0,21 [-0,85; 0,44]
	Placebo	102	1,03 (2,27)	1,45 (2,61)	0,31 (0,24)	
Region					p-Wert des Interaktionstests ^b =0,008	
Gesamtpopulation						
<i>zu Woche 52</i>						
Europa	Nintedanib	126	1,73 (2,92)	2,03 (2,88)	0,49 (0,21)	0,15
	Placebo	114	1,36 (2,11)	1,63 (2,47)	0,34 (0,22)	[-0,44; 0,75]
Kanada und USA	Nintedanib	69	1,12 (2,26)	1,14 (2,28)	-0,12 (0,28)	0,01
	Placebo	70	0,92 (2,11)	0,98 (2,06)	-0,13 (0,28)	[-0,77; 0,78]
Asien	Nintedanib	59	1,20 (2,34)	1,53 (2,79)	0,40 (0,31)	0,78
	Placebo	71	1,70 (3,05)	1,20 (2,15)	-0,38 (0,27)	[-0,03; 1,58]
Rest der Welt	Nintedanib	10	4,19 (4,17)	5,84 (3,33)	3,34 (0,78)	3,55 [1,54; 5,57]
	Placebo	12	0,83 (1,70)	0,95 (2,02)	-0,21 (0,66)	Hedges' g: 1,55 [0,62; 2,48]

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

Endpunkt Population Analyse- zeitpunkt Merkmal Ausprägung	Behand- lung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^{b, c}	Behandlungs- unterschied ^{b, c}
						MWD [95%-KI]
Region					p-Wert des Interaktionstests ^b =0,045	
Gesamtpopulation						
zum Studienende						
Europa	Nintedanib	126	1,73 (2,92)	1,50 (2,44)	-0,03 (0,24)	-0,16 [-0,84; 0,52]
	Placebo	114	1,36 (2,11)	1,51 (2,39)	0,13 (0,25)	
Kanada und USA	Nintedanib	69	1,12 (2,26)	1,22 (2,05)	0,12 (0,29)	0,07 [-0,74; 0,88]
	Placebo	70	0,92 (2,11)	1,25 (2,45)	0,05 (0,29)	
Asien	Nintedanib	59	1,20 (2,34)	1,27 (2,02)	-0,16 (0,37)	0,26 [-0,68; 1,21]
	Placebo	71	1,70 (3,05)	1,02 (2,05)	-0,43 (0,31)	
Rest der Welt	Nintedanib	10	4,19 (4,17)	6,88 (0,67)	4,28 (1,11)	3,77 [1,12; 6,42] Hedges' g: 1,75 [0,79; 2,71]
	Placebo	12	0,83 (1,70)	1,86 (2,72)	0,51 (0,75)	
SSc-Subtyp					p-Wert des Interaktionstests ^b =0,008	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52						
diffus-kutan	Nintedanib	64	1,95 (2,81)	2,84 (3,08)	1,33 (0,30)	1,41 [0,61; 2,22] Hedges' g: 0,65 [0,28; 1,02]
	Placebo	68	1,99 (2,83)	1,53 (2,33)	-0,09 (0,29)	
limitiert-kutan	Nintedanib	69	0,66 (1,80)	0,92 (2,24)	-0,08 (0,28)	-0,07 [-0,83; 0,68]
	Placebo	72	1,07 (2,25)	1,20 (2,32)	-0,01 (0,27)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl Patienten in Subgruppe						
b: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Behandlung×Subgruppe×Visite und dem stetigen festen Effekt Ausgangswert×Visite						
c: berechnet mittels MMRM mit dem festen Effekt für Behandlung×Subgruppe×Visite und dem stetigen festen Effekt Ausgangswert×Visite						
d: die Kategorie „Rest der Welt" wurde aufgrund numerischer Instabilitäten (verursacht durch die geringe Anzahl an Patienten in der Kategorie) aus dem Modell entfernt						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire ; VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala); USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)						

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu *Morbidität (dichotom)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt ^c	p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	OR [95%-KI]	
Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte						
Körpergewicht						
Gesamtpopulation						
zu Woche 52; WOCF					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,027	
≤ 65 kg	117	11 (9,4)	116	4 (3,4)	2,83 [0,93; 10,55]	0,064
> 65 kg	167	7 (4,2)	168	14 (8,3)	0,51 [0,19; 1,28]	0,118
zu Woche 52; NRI					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,014	
≤ 65 kg	120	31 (25,8)	117	16 (13,7)	2,19 [1,14; 4,37]	0,019
> 65 kg	168	25 (14,9)	171	35 (20,5)	0,72 [0,40; 1,28]	0,178
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl Studienteilnehmer in der Subgruppe						
b: Anzahl Studienteilnehmer in der Subgruppe mit Ereignis						
c: OR [95%-KI]: basierend auf einem logistischen Modell mit Behandlung, Ausgangswert, ATA-Status Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe \times Behandlung. Ein OR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden						
d: p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test						
e: Berechnet mittels logistischer Regression mit Behandlung, ATA-Status, Ausgangswert, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe \times Behandlung						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); WOCF: Worst Observation Carried Forward						

4.3.1.3.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität/Allgemeiner Gesundheitszustand

In Tabelle 4-83 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie SENSICIS dargestellt. Interaktions-p-Werte $< 0,05$ werden durch kursive fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zu *SGRQ*, *EQ-5D-5L VAS*, *Patient Global VAS* und *Physician Global VAS*

Endpunkt	Merkmal						
	ATA-Status	Geschlecht	Alter	Region	MMF-Therapie	SSc-Subtyp	Körpergewicht
Studie SENSICIS							
Veränderung des SGRQ-Gesamtscores							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,807	0,772	0,081	0,731	0,922	0,387	0,233
zum Studienende	0,675	0,728	0,077	0,588	0,786	0,792	0,104

Endpunkt Studie SENSICIS	Merkmal						
	ATA-Status	Geschlecht	Alter	Region	MMF-Therapie	SSc-Subtyp	Körpergewicht
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,133	0,199	0,252	0,301	-	0,323	0,907
zum Studienende	0,869	0,832	0,231	0,528	-	0,444	0,198
Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52, WOCF	0,710	0,372	0,400	0,937	0,927	0,333	0,856
zu Woche 52, NRI	0,957	0,644	0,458	0,642	0,858	0,221	0,857
Non-MMF-Population							
zu Woche 52, WOCF	0,482	0,035	0,292	0,267	-	0,241	0,396
zu Woche 52, NRI	0,422	0,180	0,229	0,525	-	0,267	0,520
Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,150	0,291	0,026	0,379	0,452	0,349	0,733
zum Studienende	0,035	0,599	0,334	0,662	0,244	0,705	0,657
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,291	0,474	0,039	0,547	-	0,160	0,481
zum Studienende	0,639	0,508	0,618	0,595	-	0,942	0,675
Veränderung des Patient Global VAS-Scores							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,647	0,914	0,176	0,743	0,399	0,592	0,773
zum Studienende	0,737	0,094	0,575	0,056	0,098	0,661	0,702
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,111	0,279	0,620	0,643	-	0,079	0,420
zum Studienende	0,290	0,212	0,566	0,058	-	0,661	0,641
Veränderung des Physician Global VAS-Scores							
Gesamtpopulation							
zu Woche 52	0,028	0,005	0,324	0,146	0,827	0,978	0,184
zum Studienende	0,029	0,136	0,536	0,878	0,962	0,586	0,542
Non-MMF-Population							
zu Woche 52	0,452	0,251	0,875	0,387	-	0,821	0,121
zum Studienende	0,045	0,822	0,936	0,685	-	0,620	0,528
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b) p-Wert <0,05 kursiv fettgedruckt							
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; EQ-5D-L5: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; NRI: Non-Responder Imputation; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala); WOCF: Worst observation carried forward							

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum allgemeinen Gesundheitszustand werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85 dargestellt.

Tabelle 4-84 Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität/ Allgemeiner Gesundheitszustand* (dichotom) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt ^c	p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	OR [95%-KI]	
Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte (WOCF)						
Geschlecht					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,035	
Non-MMF-Population						
zu Woche 52						
männlich	27	9 (33,3)	36	17 (47,2)	0,53 [0,18; 1,47]	0,268
weiblich	114	54 (47,4)	106	35 (33,0)	1,89 [1,09; 3,30]	0,030
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl Studienteilnehmer in der Subgruppe						
b: Anzahl Studienteilnehmer in der Subgruppe mit Ereignis						
c: OR [95%-KI]: basierend auf einem logistischen Modell mit Behandlung, Ausgangswert, ATA-Status Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe×Behandlung. Ein OR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden						
d: p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test						
e: Berechnet mittels logistischer Regression mit Behandlung, ATA-Status, Ausgangswert, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe×Behandlung						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; WOFC: Worst Observation Carried Forward						

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität/ Allgemeiner Gesundheitszustand* (stetig) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^{b, c}	Behandlungsunterschied ^{b, c}
						MWD [95%-KI]
Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Score						
Alter					p-Wert des Interaktionstests ^b =0,026	
Gesamtpopulation						
zu Woche 52						
<65 Jahre	Nintedanib	224	67,05 (19,24)	64,45 (19,14)	-3,50 (1,23)	-5,13 [-8,51; -1,75]
	Placebo	229	66,32 (18,88)	68,30 (20,01)	1,64 (1,20)	Hedges' g: -0,30 [-0,49; -0,10]

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

Ausprägung	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^{b, c}	Behandlungs- unterschied ^{b, c}
						MWD [95%-KI]
≥65 Jahre	Nintedanib	64	64,95 (22,73)	67,88 (23,55)	0,68 (2,28)	3,13 [-3,29; 9,54]
	Placebo	59	69,25 (19,74)	66,85 (21,08)	-2,45 (2,34)	
Alter						p-Wert des Interaktionstests ^b =0,039
Non-MMF-Population						
zu Woche 52						
<65 Jahre	Nintedanib	113	70,19 (19,03)	67,87 (17,90)	-3,06 (1,67)	-4,80 [-9,48; -0,12]
	Placebo	110	67,53 (18,60)	70,09 (20,79)	1,74 (1,69)	Hedges' g: -0,29 [-0,57; -0,01]
≥65 Jahre	Nintedanib	36	63,25 (23,44)	66,91 (23,12)	1,72 (2,94)	5,06 [-2,99; 13,10]
	Placebo	38	69,39 (19,89)	66,91 (20,78)	-3,34 (2,82)	
ATA-Status						p-Wert des Interaktionstests ^c =0,035
Gesamtpopulation						
zum Studienende						
Positiv	Nintedanib	173	65,81 (19,28)	67,12 (18,52)	-1,57 (1,59)	-4,43 [-8,79; -0,06]
	Placebo	177	66,45 (19,01)	71,85 (18,67)	2,86 (1,55)	Hedges' g: -0,27 [-0,54; -0,00]
Negativ	Nintedanib	115	67,75 (21,17)	65,03 (22,40)	-3,35 (1,89)	2,95 [-2,35; 8,25]
	Placebo	111	67,68 (19,19)	63,39 (21,23)	-6,30 (1,92)	
Veränderung des Physician Global VAS-Scores						
ATA-Status						p-Wert des Interaktionstests ^c =0,028
Gesamtpopulation						
zu Woche 52						
Positiv	Nintedanib	172	6,12 (2,07)	5,96 (2,07)	-0,28 (0,15)	-0,67 [-1,07; -0,27]
	Placebo	177	5,97 (1,92)	6,52 (1,98)	0,39 (0,14)	Hedges' g: -0,37 [-0,59; -0,15]
Negativ	Nintedanib	115	6,36 (2,04)	6,40 (2,01)	0,05 (0,18)	0,05 [-0,45; 0,55]
	Placebo	109	6,53 (1,91)	6,42 (2,10)	0,01 (0,18)	
ATA-Status						p-Wert des Interaktionstests ^c =0,029
Gesamtpopulation						
zum Studienende						
Positiv	Nintedanib	172	6,12 (2,07)	6,28 (1,86)	-0,07 (0,19)	-0,50 [-1,01; 0,01]
	Placebo	177	5,97 (1,92)	6,69 (1,94)	0,43 (0,18)	
Negativ	Nintedanib	115	6,36 (2,04)	6,65 (2,11)	0,31 (0,22)	0,39 [-0,22; 1,00]
	Placebo	109	6,53 (1,91)	6,40 (2,18)	-0,08 (0,22)	

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

Ausprägung	Behandlung	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Adjudizierte Veränderung MWD (SE) ^{b, c}	Behandlungs- unterschied ^{b, c}
						MWD [95%-KI]
ATA-Status					p-Wert des Interaktionstests ^c =0,045	
Non-MMF-Population						
<i>zum Studienende</i>						
Positiv	Nintedanib	89	6,15 (2,13)	5,91(1,88)	-0,23 (0,28)	-0,69 [-1,47; 0,09]
	Placebo	89	5,90 (2,01)	6,77 (2,04)	0,45 (0,28)	
Negativ	Nintedanib	60	6,54 (2,12)	6,49 (2,25)	0,27 (0,34)	0,55 [-0,37; 1,47]
	Placebo	58	6,56 (1,88)	6,20 (2,28)	-0,28 (0,32)	
Geschlecht					p-Wert des Interaktionstests ^b =0,005	
Gesamtpopulation						
<i>zu Woche 52</i>						
Männlich	Nintedanib	66	5,95 (2,10)	6,22 (1,97)	0,05 (0,23)	0,36 [-0,26; 0,99]
	Placebo	75	6,24 (1,87)	5,93 (2,23)	-0,31 (0,21)	
Weiblich	Nintedanib	221	6,29 (2,04)	6,11 (2,08)	-0,20 (0,13)	-0,66 [-1,02; -0,30] Hedges' g: -0,37 [-0,57; -0,17]
	Placebo	211	6,16 (1,96)	6,69 (1,91)	0,45 (0,13)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)						
a: Anzahl Patienten in der Subgruppe						
b: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Behandlung×Subgruppe×Visite und dem stetigen festen Effekt Ausgangswert×Visite						
c: berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Behandlung×Subgruppe×Visite und Ausgangswert ×Visite und dem stetigen festen Effekt Ausgangswert×Visite						
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)						

4.3.1.3.5.4 Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE und Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten

In Tabelle 4-86 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte *Gesamtrate UE*, *Gesamtrate SUE* und *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* der Studie SENSISCIS dargestellt. Interaktions-p-Werte <0,05 werden durch kursive fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4-86: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zu *Gesamtraten unerwünschter Ereignisse*

Endpunkt Studie SENSISCIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
Gesamtrate UE							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,163	0,239	0,118	0,314	0,476	0,645	0,231
Gesamtstudiendauer	0,085	0,213	0,168	0,344	0,546	0,791	0,182
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,868	0,738	0,264	0,201	-	0,404	0,968
Gesamtstudiendauer	0,542	0,436	0,453	0,199	-	0,448	0,893
Gesamtrate SUE							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,351	0,463	0,665	0,956	0,027	0,621	0,903
Gesamtstudiendauer	0,275	0,355	0,090	0,931	0,015	0,283	0,297
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,872	0,309	0,454	0,428	-	0,615	0,568
Gesamtstudiendauer	0,805	0,137	0,599	0,724	-	0,255	0,465
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,315	0,571	0,398	0,739	0,706	0,433	0,594
Gesamtstudiendauer	0,137	0,240	0,496	0,734	0,658	0,693	0,531
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,755	0,680	0,079	0,261	-	0,496	0,970
Gesamtstudiendauer	0,343	0,669	0,086	0,122	-	0,970	0,949
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)							
p-Wert <0,05 kursiv fettgedruckt							
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis							

Für Endpunkte zu den Gesamtraten UE werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-87 dargestellt.

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Gesamtrate UE*, *Gesamtrate SUE* und *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Gesamtrate SUE								
MMF-Therapie p-Wert des Interaktionstests ^e =0,027								
<i>Gesamtpopulation</i>								
52 Wochen								
ja	139	36 (25,9)	140	22 (15,7)	1,65 [1,02; 2,65]	1,87 [1,04; 3,39]	0,10 [0,01; 0,20]	0,036
nein	149	33 (22,1)	148	40 (27,0)	0,82 [0,55; 1,22]	0,77 [0,45; 1,31]	-0,05 [-0,15; 0,05]	0,329
MMF-Therapie p-Wert des Interaktionstests ^e =0,015								
<i>Gesamtpopulation</i>								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
ja	139	45 (32,4)	140	28 (20,0)	1,62 [1,08; 2,44]	1,91 [1,11; 3,30]	0,12 [0,02; 0,23]	0,019
nein	149	43 (28,9)	148	51 (34,5)	0,84 [0,60; 1,17]	0,77 [0,47; 1,26]	-0,06 [-0,16; 0,05]	0,299
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Patienten in der Subgruppe								
b: Anzahl Patienten mit Ereignis in der Subgruppe								
c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode nach Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins oder eine RD größer null zeigt ein höheres Risiko und ein OR größer eins zeigt eine höhere Chance an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden								
d: p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test								
e: berechnet mittels Breslow-Day Test								
KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis								

Präspezifizierte unerwünschte Ereignisse (UE)

Die präspezifizierten UE (AESI und Safety Topics) wurden nach UE und SUE analysiert. Für die Analyse der AESI sowie die Analysen der Safety Topics nach SUE ergaben sich für alle Untersuchungen weniger als zehn Ereignisse in der jeweiligen Gesamtanalyse. Für die Ergebnisse zu AESI sowie die Analysen der Safety Topics nach SUE wurden daher keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

In Tabelle 4-88 sind die p-Werte der Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu den präspezifizierten UE dargestellt.

Tabelle 4-88: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Auswertungen zu präspezifizierten UE

Endpunkt Studie SENCIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
System: Gastrointestinal							
Safety Topic: Safety Topic: Abdominalschmerz (MedDRA HLT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,860	0,744	0,635	0,283	0,975	0,091	0,681
Gesamtstudiendauer	0,969	0,863	0,639	0,405	0,892	0,085	0,617
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,865	0,620	0,217	0,452	-	0,156	0,411
Gesamtstudiendauer	0,994	0,878	0,232	0,621	-	0,070	0,312
Safety Topic: Diarrhö (MedDRA PT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,573	0,701	0,332	0,085	0,625	0,492	0,650
Gesamtstudiendauer	0,529	0,618	0,320	0,049	0,697	0,565	0,763
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,392	0,646	0,125	0,221	-	0,676	0,565
Gesamtstudiendauer	0,319	0,511	0,111	0,192	-	0,788	0,707
Safety Topic: Gastrointestinale Perforation (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a

Endpunkt Studie SENSICIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
Safety Topic: Übelkeit (MedDRA PT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,593	0,134	0,295	0,233	0,208	0,889	0,424
Gesamtstudiendauer	0,374	0,257	0,342	0,577	0,238	0,721	0,393
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,959	0,099	0,829	0,880	-	0,993	0,808
Gesamtstudiendauer	0,500	0,331	0,953	0,873	-	0,794	0,876
Safety Topic: Pankreatitis (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Safety Topic: Erbrechen (MedDRA PT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,431	0,007	0,644	0,607	0,263	0,671	0,604
Gesamtstudiendauer	0,197	0,026	0,833	0,797	0,318	0,759	0,378
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,794	0,013	0,974	0,919	-	0,841	0,456
Gesamtstudiendauer	0,941	0,089	0,710	0,964	-	0,833	0,225
System: Metabolisch							
Safety Topic: Verminderter Appetit (Gruppe von MedDRA PT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,948	0,586	0,096	0,370	0,063	0,825	0,703
Gesamtstudiendauer	0,790	0,316	0,179	0,256	0,118	0,960	0,764
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	0,386	_a	_a	-	0,378	_a
Gesamtstudiendauer	0,138	0,291	_a	_a	-	0,875	0,103
Safety Topic: Gewichtsabnahme (Gruppe von MedDRA PT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,840	0,126	0,446	0,337	0,501	0,971	0,762
Gesamtstudiendauer	0,747	0,051	0,398	0,348	0,976	0,813	0,717

Endpunkt Studie SENSISCIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,848	0,212	0,273	0,324	-	0,778	0,594
Gesamtstudiendauer	0,831	0,061	0,142	0,409	-	0,398	0,978
System: Hepatobiliär							
<i>Safety Topic: Arzneimittelbedingte Leberschädigung (MedDRA PT)</i>							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
<i>Safety Topic: Leberfunktionsstörungen kombiniert (Gruppe von MedDRA SMQ)</i>							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,509	0,738	0,083	0,010	0,368	0,011	0,538
Gesamtstudiendauer	0,283	0,905	0,049	0,012	0,568	0,004	0,311
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,714	0,630	0,062	<0,001	-	0,544	0,157
Gesamtstudiendauer	0,373	0,722	0,033	<0,001	-	0,236	0,089
<i>Safety Topic: Leberversagen (enge SMQ)</i>							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	0,390	_a	0,015	0,278	0,001	_a
Gesamtstudiendauer	_a	0,414	_a	0,010	0,244	<0,001	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	0,431	_a	0,009	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	0,457	_a	0,005	-	0,004	_a
System: Leberwerte							
<i>Safety Topic: ALT erhöht (PT ALT abnorm, ALT erhöht)</i>							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,167	0,685	0,246	0,281	0,028	0,035	0,242
Gesamtstudiendauer	0,320	0,648	0,198	0,190	0,097	0,023	0,090
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_b	_b	_a	_b	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	0,634	0,769	0,394	0,051	-	_a	0,144

Endpunkt Studie SENSICIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
Safety Topic: AST erhöht (PT AST abnorm, AST erhöht)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,117	_b	0,499	_a	0,125	_a	0,175
Gesamtstudiendauer	0,103	_b	0,519	0,195	0,109	_a	0,155
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_b	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_b	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: AP erhöht (PTs AP abnorm, AP erhöht)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: GGT erhöht (PT GGT abnorm, GGT erhöht)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,255	0,283	0,433	0,917	0,899	0,270	0,208
Gesamtstudiendauer	0,196	0,239	0,372	0,917	0,906	0,270	0,147
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	0,042	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Leberenzymhöhung (Gruppe von MedDRA PT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,602	0,189	0,367	0,322	0,882	0,170	0,165
Gesamtstudiendauer	0,976	0,286	0,288	0,341	0,853	0,067	0,065
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,515	0,122	0,286	0,018	-	0,565	0,097
Gesamtstudiendauer	0,957	0,224	0,177	0,015	-	0,873	0,030
System: Kardiovaskulär							
Safety Topic: Arterielle Thromboembolie (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a

Endpunkt Studie SENSICIS	Merkmal						
	ATA-Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Herzversagen (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Tiefe Venenthrombose (MedDRA PT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Bluthochdruck (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,356	0,481	0,193	0,271	0,628	0,552	0,522
Gesamtstudiendauer	0,395	0,696	0,621	0,408	0,807	0,497	0,777
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	0,419	0,257	_a	-	0,580	_a
Gesamtstudiendauer	_a	0,580	0,795	_a	-	0,784	_a
Safety Topic: MACE							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	0,931	0,774	0,932	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Myokardinfarkt (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a

Endpunkt Studie SENSICIS	Merkmal						
	ATA-Status	Ge-schlecht	Alter	Region	MMF-Therapie	SSc-Subtyp	Körper-gewicht
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Pulmonale Embolie (MedDRA PT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: QT-Verlängerung (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Schlaganfall (Gruppe von 92 PT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Hämorrhagischer Schlaganfall (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Hämorrhagischer und ischämischer Schlaganfall (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a

Endpunkt Studie SENSICIS	Merkmal						
	ATA-Status	Ge-schlecht	Alter	Region	MMF-Therapie	SSc-Subtyp	Körper-gewicht
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Ischämischer Schlaganfall (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Venöse Thromboembolie (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
System: Blut							
Safety Topic: Blutungen (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,607	0,827	0,126	0,278	0,437	0,846	0,867
Gesamtstudiendauer	0,370	0,471	0,279	0,219	0,430	0,975	0,462
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,848	0,737	0,987	0,487	-	0,856	0,955
Gesamtstudiendauer	0,689	0,582	0,859	0,212	-	0,746	0,948
Safety Topic: Hämatopoetische Thrombozytopenie (umfassende SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a

Endpunkt Studie SENCIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
Safety Topic: Neutropenie (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Thrombozytopenie (Gruppe von MedDRA PT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
System: Renal							
Safety Topic: Chronische Nierenerkrankung inkl. Laborwerte (umfassende SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,803	0,154	0,956	_a	0,749	0,843	0,382
Gesamtstudiendauer	0,873	0,119	0,944	0,427	0,465	0,667	0,297
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	0,701	0,196	0,648	_a	-	0,320	_a
Safety Topic: Proteinurie (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Nierenversagen (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a

Endpunkt Studie SENSICIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Harnwegsinfektion (Gruppe von 131 PT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,603	0,013	0,818	0,827	0,076	0,092	0,056
Gesamtstudiendauer	0,921	0,034	0,604	0,733	0,090	0,336	0,195
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,736	0,021	0,579	0,572	-	0,617	0,119
Gesamtstudiendauer	0,925	0,009	0,309	0,607	-	0,783	0,209
System: Psychiatrisch							
Safety Topic: Depression (enge SMQ)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_b
Gesamtstudiendauer	_a	_a	0,972	_a	_a	_a	_b
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
System: Kutane							
Safety Topic: Pruritus (MedDRA PT)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	_a	0,425	_a	_a	_a	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	0,795	0,009	_a	_a	_a	_a
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Safety Topic: Hautausschlag							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,846	0,338	0,672	0,662	0,811	0,178	0,563
Gesamtstudiendauer	0,810	0,305	0,852	0,653	0,546	0,378	0,847
Non-MMF-Population							
52 Wochen	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	-	_a	_a

Endpunkt Studie SENSICIS	Merkmal						
	ATA-Status	Ge-schlecht	Alter	Region	MMF-Therapie	SSc-Subtyp	Körper-gewicht
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)							
a: p-Wert wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht berechnet							
b: der Interaktionswert konnte nicht berechnet werden, da in einer Kategorie in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse aufgetreten sind							
ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; HLT: High Level Term; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); MACE: Major Adverse Cardiac Event (schwere kardiale Komplikation), MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose); UE: Unerwünschtes Ereignis							

Für Endpunkte zu präspezifizierten UE-Auswertungen werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-89 dargestellt.

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Auswertungen zu präspezifizierten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
System: Gastrointestinal und metabolisch								
Safety Topic: Diarrhö (MedDRA PT)								
Region p-Wert des Interaktionstests ^e =0,049								
Gesamtpopulation								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
Europa	140	95 (67,9)	126	40 (31,7)	2,14 [1,62; 2,83]	4,54 [2,71; 7,61]	0,36 [0,25; 0,47]	<0,001
Kanada und USA	69	64 (92,8)	73	28 (38,4)	2,42 [1,79; 3,26]	20,57 [7,38; 57,34]	0,54 [0,42; 0,67]	<0,001
Asien	59	48 (81,4)	71	22 (31,0)	2,63 [1,82; 3,79]	9,72 [4,25; 22,20]	0,50 [0,36; 0,65]	<0,001
Rest der Welt	20	13 (65,0)	18	4 (22,2)	2,93 [1,16; 7,36]	6,50 [1,54; 27,49]	0,43 [0,14; 0,71]	0,008
Erbrechen (MedDRA PT)								
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests ^e =0,007								
Gesamtpopulation								
<i>52 Wochen</i>								
männlich	67	9 (13,4)	76	11 (14,5)	0,93 [0,41; 2,10]	0,92 [0,35; 2,37]	-0,01 [-0,12; 0,10]	0,858
weiblich	221	62 (28,1)	212	19 (9,0)	3,13 [1,94; 5,05]	3,96 [2,27; 6,90]	0,19 [0,12; 0,26]	<0,001

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Geschlecht								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,026
Gesamtpopulation								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
männlich	67	11 (16,4)	76	11 (14,5)	1,13 [0,53; 2,45]	1,16 [0,47; 2,88]	0,02 [-0,10; 0,14]	0,748
weiblich	221	67 (30,3)	212	22 (10,4)	2,92 [1,88; 4,55]	3,76 [2,22; 6,36]	0,20 [0,13; 0,27]	<0,001
Geschlecht								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,013
Non-MMF-Population								
<i>52 Wochen</i>								
männlich	30	3 (10,0)	37	5 (13,5)	0,74 [0,19; 2,85]	0,71 [0,16; 3,25]	-0,04 [-0,19; 0,12]	0,659
weiblich	119	36 (30,3)	111	8 (7,2)	4,20 [2,04; 8,63]	5,58 [2,46; 12,66]	0,23 [0,13; 0,33]	<0,001
System: Hepatobiliär								
Safety Topic: Leberfunktionsstörungen kombiniert (Gruppe von MedDRA SMQ)								
Region								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,010
Gesamtpopulation								
<i>52 Wochen</i>								
Europa	140	19 (13,6)	126	5 (4,0)	3,42 [1,32; 8,89]	3,80 [1,37; 10,50]	0,10 [0,03; 0,16]	0,006
Kanada und USA	69	7 (10,1)	73	1 (1,4)	7,41 [0,94; 58,65]	8,13 [0,97; 67,90]	0,09 [0,01; 0,16]	0,023
Asien	59	22 (37,3)	71	4 (5,6)	6,62 [2,42; 18,13]	9,96 [3,19; 31,09]	0,32 [0,18; 0,45]	<0,001
Rest der Welt	20	2 (10,0)	18	4 (22,2)	0,45 [0,09; 2,17]	0,39 [0,06; 2,44]	-0,12 [-0,35; 0,11]	0,302
Region								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,012
Gesamtpopulation								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
Europa	140	22 (15,7)	126	5 (4,0)	3,96 [1,55; 10,14]	4,51 [1,65; 12,31]	0,12 [0,05; 0,19]	0,002
Kanada und USA	69	8 (11,6)	73	2 (2,7)	4,23 [0,93; 19,24]	4,66 [0,95; 22,76]	0,09 [0,00; 0,17]	0,039
Asien	59	24 (40,7)	71	5 (7,0)	5,78 [2,35; 14,20]	9,05 [3,18; 25,79]	0,34 [0,20; 0,48]	<0,001

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Rest der Welt	20	2 (10,0)	18	4 (22,2)	0,45 [0,09; 2,17]	0,39 [0,06; 2,44]	-0,12 [-0,35; 0,11]	0,302
Region					p-Wert des Interaktionstests ^e <0,001			
Non-MMF-Population								
<i>52 Wochen</i>								
Europa	76	14 (18,4)	68	2 (2,9)	6,26 [1,48; 26,57]	7,45 [1,63; 34,13]	0,15 [0,06; 0,25]	0,003
Kanada und USA	12	1 (8,3)	16	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,08 [-0,07; 0,24]	0,240
Asien	52	19 (36,5)	59	4 (6,8)	5,39 [1,96; 14,82]	7,92 [2,48; 25,29]	0,30 [0,15; 0,44]	<0,001
Rest der Welt	9	0 (0,0)	5	2 (40,0)	n.b.	n.b.	-0,40 [-0,83; 0,03]	0,040
Region					p-Wert des Interaktionstests ^e <0,001			
Non-MMF-Population								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
Europa	76	16 (21,1)	68	2 (2,9)	7,16 [1,71; 30,00]	8,80 [1,94; 39,87]	0,18 [0,08; 0,28]	0,001
Kanada und USA	12	1 (8,3)	16	1 (6,3)	1,33 [0,09; 19,23]	1,36 [0,08; 24,27]	0,02 [-0,18; 0,22]	0,832
Asien	52	21 (40,4)	59	5 (8,5)	4,77 [1,94; 11,74]	7,32 [2,51; 21,34]	0,32 [0,17; 0,47]	<0,001
Rest der Welt	9	0 (0,0)	5	2 (40,0)	n.b.	n.b.	-0,40 [-0,83; 0,03]	0,040
SSc-Subtyp					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,011			
Gesamtpopulation								
<i>52 Wochen</i>								
diffus-kutan	153	19 (12,4)	146	10 (6,8)	1,81 [0,87; 3,77]	1,93 [0,86; 4,30]	0,06 [-0,01; 0,12]	0,104
limitiert kutan	135	31 (23,0)	142	4 (2,8)	8,15 [2,96; 22,48]	10,28 [3,52; 30,04]	0,20 [0,13; 0,28]	<0,001
SSc-Subtyp					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,004			
Gesamtpopulation								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
diffus-kutan	153	22 (14,4)	146	12 (8,2)	1,75 [0,90; 3,40]	1,88 [0,89; 3,94]	0,06 [-0,01; 0,13]	0,094
limitiert-kutan	135	34 (25,2)	142	4 (2,8)	8,94 [3,26; 24,52]	11,61 [3,99; 33,77]	0,22 [0,15; 0,30]	<0,001

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Alter								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,049
Gesamtpopulation								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
<65 Jahre	224	39 (17,4)	229	15 (6,6)	2,66 [1,51; 4,68]	3,01 [1,61; 5,63]	0,11 [0,05; 0,17]	<0,001
≥65 Jahre	64	17 (26,6)	59	1 (1,7)	15,67 [2,15; <99,99]	20,98 [2,69; <99,99]	0,25 [0,14; 0,36]	<0,001
Alter								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,033
Non-MMF-Population								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
<65 Jahre	113	23 (20,4)	110	9 (8,2)	2,49 [1,21; 5,13]	2,87 [1,26; 6,52]	0,12 [0,03; 0,21]	0,010
≥65 Jahre	36	15 (41,7)	38	1 (2,6)	15,83 [2,20; >99,99]	26,43 [3,26; >99,99]	0,39 [0,22; 0,56]	<0,001
Safety Topic: Leberversagen (enge SMQ)								
Region								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,015
Gesamtpopulation								
<i>52 Wochen</i>								
Europa	140	1 (0,7)	126	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,01 [-0,01; 0,02]	0,342
Kanada und USA	69	1 (1,4)	73	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,01 [-0,01; 0,04]	0,302
Asien	59	9 (15,3)	71	1 (1,4)	10,83 [1,41; 83,04]	12,60 [1,55; >99,99]	0,14 [0,04; 0,23]	0,003
Rest der Welt	20	0 (0,0)	18	2 (11,1)	n.b.	n.b.	-0,11 [-0,26; 0,03]	0,126
Region								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,010
Gesamtpopulation								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
Europa	140	1 (0,7)	126	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,01 [-0,01; 0,02]	0,342
Kanada und USA	69	1 (1,4)	73	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,01 [-0,01; 0,04]	0,302
Asien	59	10 (16,9)	71	1 (1,4)	12,03 [1,59; 91,30]	14,29 [1,77; >99,99]	0,16 [0,06; 0,25]	0,002
Rest der Welt	20	0 (0,0)	18	2 (11,1)	n.b.	n.b.	-0,11 [-0,26; 0,03]	0,126

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Region								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,009
Non-MMF-Population								
<i>52 Wochen</i>								
Europa	76	1 (1,3)	68	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,01 [-0,01; 0,04]	0,343
Kanada und USA	12	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,00 [0,00; 0,00]	n.b.
Asien	52	9 (17,3)	59	1 (1,7)	10,21 [1,34; 77,91]	12,14 [1,48; >99,99]	0,16 [0,05; 0,26]	0,004
Rest der Welt	9	0 (0,0)	5	1 (20,0)	n.b.	n.b.	-0,20 [-0,55; 0,15]	0,164
Region								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,005
Non-MMF-Population								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
Europa	76	1 (1,3)	68	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,01 [-0,01; 0,04]	0,343
Kanada und USA	12	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,00 [0,00; 0,00]	n.b.
Asien	52	10 (19,2)	59	1 (1,7)	11,35 [1,50; 85,66]	13,81 [1,70; >99,99]	0,18 [0,06; 0,29]	0,002
Rest der Welt	9	0 (0,0)	5	1 (20,0)	n.b.	n.b.	-0,20 [-0,55; 0,15]	0,164
SSc-Subtyp								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,001
Gesamtpopulation								
<i>52 Wochen</i>								
diffus-kutan	153	1 (0,7)	146	3 (2,1)	0,32 [0,03; 3,02]	0,31 [0,03; 3,05]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,292
limitiert-kutan	135	10 (7,4)	142	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,07 [0,03; 0,12]	<0,001
SSc-Subtyp								p-Wert des Interaktionstests ^e <0,001
Gesamtpopulation								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
diffus-kutan	153	1 (0,7)	146	3 (2,1)	0,32 [0,03; 3,02]	0,31 [0,03; 3,05]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,292
limitiert-kutan	135	11 (8,1)	142	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,08 [0,04; 0,13]	<0,001

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
SSc-Subtyp								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,004
Non-MMF-Population								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
diffus-kutan	74	1 (1,4)	72	2 (2,8)	0,49 [0,05; 5,25]	0,48 [0,04; 5,41]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,544
limitiert-kutan	75	10 (13,3)	76	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,13 [0,06; 0,21]	<0,001
System: Leberwerte								
Safety Topic: ALT erhöht (PT ALT abnorm, ALT erhöht)								
MMF-Therapie								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,028
Gesamtpopulation								
<i>52 Wochen</i>								
ja	139	7 (5,0)	140	3 (2,1)	2,35 [0,62; 8,90]	2,42 [0,61; 9,56]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,194
nein	149	14 (9,4)	148	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,09 [0,05; 0,14]	<0,001
SSc-Subtyp								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,035
Gesamtpopulation								
<i>52 Wochen</i>								
diffus-kutan	153	8 (5,2)	146	3 (2,1)	2,54 [0,69; 9,41]	2,63 [0,68; 10,11]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,145
limitiert-kutan	135	13 (9,6)	142	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,10 [0,05; 0,15]	<0,001
SSc-Subtyp								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,023
Gesamtpopulation								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
diffus-kutan	153	9 (5,9)	146	4 (2,7)	2,15 [0,68; 6,82]	2,22 [0,67; 7,37]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,183
limitiert-kutan	135	13 (9,6)	142	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,10 [0,05; 0,15]	<0,001

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Safety Topic: GGT erhöht (PT GGT abnorm, GGT erhöht)								
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests ^e =0,042								
<i>Non-MMF-Population</i>								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
männlich	30	0 (0,0)	37	1 (2,7)	n.b.	n.b.	-0,03 [-0,08; 0,03]	0,364
weiblich	119	9 (7,6)	111	1 (0,9)	8,39 [1,08; 65,19]	9,00 [1,12; 72,24]	0,07 [0,02; 0,12]	0,013
Safety Topic: Leberenzymerrhöhung (Gruppe von MedDRA PT)								
Region p-Wert des Interaktionstests ^d =0,018								
<i>Non-MMF-Population</i>								
<i>52 Wochen</i>								
Europa	76	14 (18,4)	68	1 (1,5)	12,53 [1,69; 92,76]	15,13 [1,93; >99,99]	0,17 [0,08; 0,26]	<0,001
Kanada und USA	12	1 (8,3)	16	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,08 [-0,07; 0,24]	0,240
Asien	52	7 (13,5)	59	3 (5,1)	2,65 [0,72; 9,72]	2,90 [0,71; 11,87]	0,08 [-0,02; 0,19]	0,124
Rest der Welt	9	0 (0,0)	5	1 (20,0)	n.b.	n.b.	-0,20 [-0,55; 0,15]	0,164
Region p-Wert des Interaktionstests ^d =0,015								
<i>Non-MMF-Population</i>								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
Europa	76	16 (21,1)	68	1 (1,5)	14,32 [1,95; >99,99]	17,87 [2,30; >99,99]	0,20 [0,10; 0,29]	<0,001
Kanada und USA	12	1 (8,3)	16	1 (6,3)	1,33 [0,09; 19,23]	1,36 [0,08; 24,27]	0,02 [-0,18; 0,22]	0,832
Asien	52	7 (13,5)	59	4 (6,8)	1,99 [0,62; 6,40]	2,14 [0,59; 7,77]	0,07 [-0,05; 0,18]	0,240
Rest der Welt	9	0 (0,0)	5	1 (20,0)	n.b.	n.b.	-0,20 [-0,55; 0,15]	0,164
Gewicht p-Wert des Interaktionstests ^d =0,030								
<i>Non-MMF-Population</i>								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
≤65 kg	78	11 (14,1)	69	6 (8,7)	1,62 [0,63; 4,15]	1,72 [0,60; 4,94]	0,05 [-0,05; 0,16]	0,306
>65 kg	71	13 (18,3)	79	1 (1,3)	14,46 [1,94; >99,99]	17,48 [2,22; >99,99]	0,17 [0,08; 0,26]	<0,001

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
System Topic: Renal								
Safety Topic: Harnwegsinfektion (Gruppe von 131 PT)								
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests ^e =0,013								
Gesamtpopulation								
52 Wochen								
52 Wochen								
männlich	67	6 (9,0)	76	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,09 [0,02; 0,16]	0,008
weiblich	221	39 (17,6)	212	36 (17,0)	1,04 [0,69; 1,57]	1,05 [0,64; 1,72]	0,01 [-0,06; 0,08]	0,855
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests ^e =0,034								
Gesamtpopulation								
Gesamtstudiendauer								
männlich	67	9 (13,4)	76	2 (2,6)	5,10 [1,14; 22,80]	5,74 [1,19; 27,60]	0,11 [0,02; 0,20]	0,016
weiblich	221	46 (20,8)	212	41 (19,3)	1,08 [0,74; 1,57]	1,10 [0,68; 1,76]	0,01 [-0,06; 0,09]	0,702
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests ^e =0,021								
Non-MMF-Population								
52 Wochen								
männlich	30	3 (10,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,10 [-0,01; 0,21]	0,049
weiblich	119	14 (11,8)	111	20 (18,0)	0,65 [0,35; 1,23]	0,61 [0,29; 1,27]	-0,06 [-0,15; 0,03]	0,182
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests ^e =0,009								
Non-MMF-Population								
Gesamtstudiendauer								
männlich	30	4 (13,3)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,13 [0,01; 0,25]	0,022
weiblich	119	16 (13,4)	111	22 (19,8)	0,68 [0,38; 1,22]	0,63 [0,31; 1,27]	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,193

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
System: Kutan								
Safety Topic: Pruritus (MedDRA PT)								
Alter p-Wert des Interaktionstests ^e =0,009								
Gesamtpopulation								
Gesamtstudiendauer								
<65 Jahre	224	8 (3,6)	229	2 (0,9)	4,09 [0,88; 19,05]	4,20 [0,88; 20,02]	0,03 [0,00; 0,05]	0,051
≥65 Jahre	64	0 (0,0)	59	3 (5,1)	n.b.	n.b.	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,068
<p>Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)</p> <p>a: Patienten in der Subgruppe b: Anzahl Patienten mit Ereignis c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode nach Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins oder eine RD größer null zeigt ein höheres Risiko und ein OR größer eins zeigt eine höhere Chance an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden. d: p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test. e: berechnet mittels Breslow-Day Test</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SMQ: Standardised MedDRA Query; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose); UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>								

Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT

In Tabelle 4-90 sind die p-Werte der Interaktionstests der UE nach SOC und PT, zu denen in einer der untersuchten Populationen zum jeweiligen Analysezeitpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis aufgetreten ist. Zur Interpretation der statistischen Signifikanz wird das Konfidenzintervall des RR herangezogen. Interaktionstests sowie Subgruppenergebnisse zu PT die bereits als Safety Topic erfasst und dargestellt wurden, werden nicht nochmals angeführt. In Anhang 4-G sind alle Subgruppenanalysen zu UE nach SOC und PT enthalten.

Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT

Endpunkt Studie SENSICIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,797	0,479	0,606	0,238	0,258	0,090	0,408
Gesamtstudiendauer	0,907	0,377	0,736	0,158	0,302	0,238	0,326
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,576	0,714	0,592	0,548	-	0,193	0,885
Gesamtstudiendauer	0,436	0,700	0,810	0,651	-	0,332	0,655
PT: Abdominalschmerz							
Gesamtpopulation							
Gesamtstudiendauer	0,895	0,426	0,180	0,911	0,312	0,004	0,958
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
PT: Atemwegsinfektion							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,188	0,469	0,498	0,457	0,558	0,727	0,809
PT: Grippe							
Non-MMF-Population							
Gesamtstudiendauer	_ ^a	_ ^a	0,473	_ ^a	-	_ ^a	_ ^a
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
PT: Husten							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,337	0,473	0,756	0,951	0,599	0,672	0,048
Gesamtstudiendauer	0,644	0,339	0,286	0,924	0,719	0,761	0,019
PT: Belastungsdyspnoe							
Gesamtpopulation							
Gesamtstudiendauer	0,181	_ ^a	0,426	_ ^a	_ ^a	0,956	0,444

Endpunkt Studie SENSISCIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
SOC: Untersuchungen							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,444	0,133	0,033	0,766	0,810	0,210	0,448
Gesamtstudiendauer	0,262	0,222	0,053	0,796	0,774	0,218	0,221
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,202	0,018	0,036	0,012	-	0,757	0,368
Gesamtstudiendauer	0,107	0,035	0,096	0,102	-	1,000	0,508
PT: Gewicht erniedrigt							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,974	0,224	0,539	0,520	0,742	0,813	0,922
Gesamtstudiendauer	0,592	0,091	0,467	0,512	0,752	0,667	0,854
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,848	0,212	0,273	0,324	-	0,778	0,594
Gesamtstudiendauer	0,831	0,061	0,142	0,409	-	0,398	0,978
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,787	0,468	0,086	0,133	0,012	0,568	0,505
Gesamtstudiendauer	0,865	0,373	0,151	0,218	0,022	0,930	0,873
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,203	0,222	0,725	0,012	-	0,533	0,562
Gesamtstudiendauer	0,403	0,140	0,421	0,048	-	0,975	0,205
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,126	0,242	0,147	0,010	0,185	0,135	0,790
Gesamtstudiendauer	0,185	0,128	0,076	0,019	0,296	0,018	0,743
Non-MMF-Population							
52 Wochen	- ^a	0,291	0,169	0,008	-	0,217	0,963
Gesamtstudiendauer	0,408	0,136	0,070	0,017	-	0,026	0,468
SOC: Gefäßerkrankungen							
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,750	0,618	0,799	0,159	-	0,276	0,440
Gesamtstudiendauer	0,635	0,637	0,647	0,127	-	0,378	0,274

Endpunkt Studie SENSISCIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)							
a: p-Wert wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht berechnet							
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis							

Für Endpunkte zu UE nach SOC und PT werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-91 dargestellt.

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *UE nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
PT: Abdominalschmerz								
SSc-Subtyp p-Wert des Interaktionstests ^e =0,004								
<i>Gesamtpopulation</i>								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
diffus-kutan	153	23 (15,0)	146	5 (3,4)	4,39 [1,71; 11,24]	4,99 [1,84; 13,51]	0,12 [0,05; 0,18]	<0,001
limitiert-kutan	135	13 (9,6)	142	16 (11,3)	0,85 [0,43; 1,71]	0,84 [0,39; 1,82]	-0,02 [-0,09; 0,06]	0,656
PT: Husten								
Körpergewicht p-Wert des Interaktionstests ^e =0,048								
<i>Gesamtpopulation</i>								
<i>52 Wochen</i>								
≤65 kg	120	8 (6,7)	117	22 (18,8)	0,35 [0,16; 0,76]	0,31 [0,13; 0,72]	-0,12 [-0,21; -0,04]	0,005
>65 kg	168	26 (15,5)	171	30 (17,5)	0,88 [0,55; 1,43]	0,86 [0,48; 1,53]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,608
Körpergewicht p-Wert des Interaktionstests ^e =0,019								
<i>Gesamtpopulation</i>								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
≤65 kg	120	10 (8,3)	117	28 (23,9)	0,35 [0,18; 0,68]	0,29 [0,13; 0,63]	-0,16 [-0,25; -0,06]	0,001

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
>65 kg	168	31 (18,5)	171	35 (20,5)	0,90 [0,58; 1,39]	0,88 [0,51; 1,51]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,639
SOC: Untersuchungen								
Alter p-Wert des Interaktionstests ^e =0,033								
<i>Gesamtpopulation</i>								
52 Wochen								
<65 Jahre	224	60 (26,8)	229	41 (17,9)	1,50 [1,05; 2,13]	1,68 [1,07; 2,63]	0,09 [0,01; 0,17]	0,023
≥65 Jahre	64	26 (40,6)	59	7 (11,9)	3,42 [1,61; 7,29]	5,08 [2,00; 12,93]	0,29 [0,14; 0,43]	<0,001
Alter p-Wert des Interaktionstests ^e =0,036								
<i>Non-MMF-Population</i>								
52 Wochen								
<65 Jahre	113	32 (28,3)	110	22 (20,0)	1,42 [0,88; 2,28]	1,58 [0,85; 2,94]	0,08 [-0,03; 0,19]	0,147
≥65 Jahre	36	19 (52,8)	38	6 (15,8)	3,34 [1,51; 7,41]	5,96 [2,00; 17,73]	0,37 [0,17; 0,57]	<0,001
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests ^e =0,018								
<i>Non-MMF-Population</i>								
52 Wochen								
männlich	30	7 (23,3)	37	11 (29,7)	0,78 [0,35; 1,78]	0,72 [0,24; 2,16]	-0,06 [-0,28; 0,15]	0,557
weiblich	119	44 (37,0)	111	17 (15,3)	2,41 [1,47; 3,97]	3,24 [1,72; 6,13]	0,22 [0,11; 0,33]	<0,001
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests ^e =0,035								
<i>Non-MMF-Population</i>								
<i>Gesamstudiendauer</i>								
männlich	30	10 (33,3)	37	13 (35,1)	0,95 [0,49; 1,85]	0,92 [0,33; 2,55]	-0,02 [-0,25; 0,21]	0,877
weiblich	119	48 (40,3)	111	19 (17,1)	2,36 [1,48; 3,75]	3,27 [1,77; 6,05]	0,23 [0,12; 0,34]	<0,001
Region p-Wert des Interaktionstests ^e =0,012								
<i>Non-MMF-Population</i>								
52 Wochen								
Europa	76	31 (40,8)	68	10 (14,7)	2,77 [1,47; 5,22]	4,00 [1,77; 9,00]	0,26 [0,12; 0,40]	<0,001

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Kanada und USA	12	4 (33,3)	16	5 (31,3)	1,07 [0,36; 3,14]	1,10 [0,22; 5,45]	0,02 [-0,33; 0,37]	0,907
Asien	52	16 (30,8)	59	11 (18,6)	1,65 [0,84; 3,23]	1,94 [0,80; 4,68]	0,12 [-0,04; 0,28]	0,137
Rest der Welt	9	0 (0,0)	5	2 (40,0)	n.b.	n.b.	-0,40 [-0,83; 0,03]	0,040
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
MMF-Therapie p-Wert des Interaktionstests ^e =0,012								
Gesamtpopulation								
<i>52 Wochen</i>								
ja	139	22 (15,8)	140	18 (12,9)	1,23 [0,69; 2,19]	1,27 [0,65; 2,50]	0,03 [-0,05; 0,11]	0,479
nein	149	22 (14,8)	148	4 (2,7)	5,46 [1,93; 15,47]	6,24 [2,09; 18,58]	0,12 [0,06; 0,18]	<0,001
MMF-Therapie p-Wert des Interaktionstests ^e =0,022								
Gesamtpopulation								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
ja	139	25 (18,0)	140	22 (15,7)	1,14 [0,68; 1,93]	1,18 [0,63; 2,20]	0,02 [-0,07; 0,11]	0,612
nein	149	25 (16,8)	148	7 (4,7)	3,55 [1,58; 7,95]	4,06 [1,70; 9,71]	0,12 [0,05; 0,19]	<0,001
Region p-Wert des Interaktionstests ^e =0,012								
Non-MMF-Population								
<i>52 Wochen</i>								
Europa	76	8 (10,5)	68	1 (1,5)	7,16 [0,92; 55,77]	7,88 [0,96; 64,76]	0,09 [0,02; 0,17]	0,025
Kanada und USA	12	2 (16,7)	16	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,17 [-0,04; 0,38]	0,090
Asien	52	12 (23,1)	59	2 (3,4)	6,81 [1,60; 29,02]	8,55 [1,81; 40,31]	0,20 [0,07; 0,32]	0,002
Rest der Welt	9	0 (0,0)	5	1 (20,0)	n.b.	n.b.	-0,20 [-0,55; 0,15]	0,164

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Region								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,048
Non-MMF-Population								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
Europa	76	11 (14,5)	68	3 (4,4)	3,28 [0,96; 11,27]	3,67 [0,98; 13,75]	0,10 [0,01; 0,19]	0,042
Kanada und USA	12	2 (16,7)	16	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,17 [-0,04; 0,38]	0,090
Asien	52	12 (23,1)	59	3 (5,1)	4,54 [1,35; 15,20]	5,60 [1,48; 21,14]	0,18 [0,05; 0,31]	0,006
Rest der Welt	9	0 (0,0)	5	1 (20,0)	n.b.	n.b.	-0,20 [-0,55; 0,15]	0,164
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen								
Region								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,010
Gesamtpopulation								
<i>52 Wochen</i>								
Europa	140	2 (1,4)	126	1 (0,8)	1,80 [0,17; 19,61]	1,81 [0,16; 20,22]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,624
Kanada und USA	69	1 (1,4)	73	1 (1,4)	1,06 [0,07; 16,59]	1,06 [0,06; 17,27]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,968
Asien	59	12 (20,3)	71	1 (1,4)	14,44 [1,93; >99,99]	17,87 [2,25; >99,99]	0,19 [0,08; 0,30]	<0,001
Rest der Welt	20	0 (0,0)	18	2 (11,1)	n.b.	n.b.	-0,11 [-0,26; 0,03]	0,126
Region								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,019
Gesamtpopulation								
<i>Gesamtstudiendauer</i>								
Europa	140	3 (2,1)	126	2 (1,6)	1,35 [0,23; 7,95]	1,36 [0,22; 8,26]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,739
Kanada und USA	69	1 (1,4)	73	1 (1,4)	1,06 [0,07; 16,59]	1,06 [0,06; 17,27]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,968
Asien	59	13 (22,0)	71	2 (2,8)	7,82 [1,84; 33,28]	9,75 [2,10; 45,24]	0,19 [0,08; 0,30]	<0,001
Rest der Welt	20	0 (0,0)	18	2 (11,1)	n.b.	n.b.	-0,11 [-0,26; 0,03]	0,126

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
SSc-Subtyp								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,018
Gesamtpopulation								
<i>Gesamstudiendauer</i>								
diffus-kutan	153	4 (2,6)	146	5 (3,4)	0,76 [0,21; 2,79]	0,76 [0,20; 2,88]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,682
limitiert-kutan	135	13 (9,6)	142	2 (1,4)	6,84 [1,57; 29,73]	7,46 [1,65; 33,71]	0,08 [0,03; 0,14]	0,003
Region								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,008
Non-MMF-Population								
<i>52 Wochen</i>								
Europa	76	2 (2,6)	68	1 (1,5)	1,79 [0,17; 19,30]	1,81 [0,16; 20,43]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,626
Kanada und USA	12	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,00 [0,00; 0,00]	n.b.
Asien	52	11 (21,2)	59	1 (1,7)	12,48 [1,67; 93,42]	15,56 [1,93; >99,99]	0,19 [0,08; 0,31]	<0,001
Rest der Welt	9	0 (0,0)	5	1 (20,0)	n.b.	n.b.	-0,20 [-0,55; 0,15]	0,164
Region								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,017
Non-MMF-Population								
<i>Gesamstudiendauer</i>								
Europa	76	3 (3,9)	68	2 (2,9)	1,34 [0,23; 7,79]	1,36 [0,22; 8,37]	0,01 [-0,05; 0,07]	0,742
Kanada und USA	12	0 (0,0)	16	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,00 [0,00; 0,00]	n.b.
Asien	52	12 (23,1)	59	2 (3,4)	6,81 [1,60; 29,02]	8,55 [1,81; 40,31]	0,20 [0,07; 0,32]	0,002
Rest der Welt	9	0 (0,0)	5	1 (20,0)	n.b.	n.b.	-0,20 [-0,55; 0,15]	0,164
SSc-Subtyp								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,026
Non-MMF-Population								
<i>Gesamstudiendauer</i>								
diffus-kutan	74	4 (5,4)	72	4 (5,6)	0,97 [0,25; 3,74]	0,97 [0,23; 4,04]	-0,00 [-0,08; 0,07]	0,968
limitiert-kutan	75	11 (14,7)	76	1 (1,3)	11,15 [1,48; 84,20]	12,89 [1,62; >99,99]	0,13 [0,05; 0,22]	0,002

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo ^c			p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)								
a: Studienteilnehmer in der Subgruppe								
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe								
c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode nach Greenland and Robins (1985). in RR größer eins oder eine RD größer null zeigt ein höheres Risiko und ein OR größer eins zeigt eine höhere Chance an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden.								
d: p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test.								
e: berechnet mittels Breslow-Day Test								
ÀTA: Anti-Topoisomerase Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis, USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)								

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT

In Tabelle 4-92 sind die p-Werte der Interaktionstests der SUE nach SOC und PT, zu denen in mindestens einer Population zu mindestens einem Datenschnitt ein statistisch signifikantes Ergebnis aufgetreten ist.

Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für *SUE nach SOC und PT*

Endpunkt Studie SENCIS	Merkmal						
	ATA- Status	Ge- schlecht	Alter	Region	MMF- Therapie	SSc- Subtyp	Körper- gewicht
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamtpopulation							
Gesamtstudiendauer	0,781	0,176	0,603	0,839	0,205	0,939	0,242
PT: Pneumonie							
Gesamtstudiendauer	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)							
a: p-Wert wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht berechnet.							
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							

Es ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale für die *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*.

In Tabelle 4-93 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Gesamtrate *Diarrhö differenziert nach CTCAE-Schweregrad* dargestellt.

Tabelle 4-93: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für Diarrhö nach CTCAE-Grad

Endpunkt	Merkmal						
	ATA-Status	Geschlecht	Alter	Region	MMF-Therapie	SSc-Subtyp	Körpergewicht
Diarrhö (CTCAE-Grad <3)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,927	0,269	0,575	0,781	0,582	0,389	0,310
Gesamtstudiendauer	0,932	0,246	0,552	0,815	0,643	0,547	0,327
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,849	0,453	0,164	0,615	-	0,367	0,410
Gesamtstudiendauer	0,814	0,499	0,182	0,796	-	0,577	0,499
Diarrhö (CTCAE-Grad ≥3)							
Gesamtpopulation							
52 Wochen	0,409	0,128	0,706	0,229	0,660	0,385	0,918
Gesamtstudiendauer	0,301	0,145	0,711	0,181	0,652	0,256	0,969
Non-MMF-Population							
52 Wochen	0,358	0,654	0,947	0,566	-	0,824	0,636
Gesamtstudiendauer	0,350	0,846	0,846	0,427	-	0,604	0,617
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)							
ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose)							

Es ergab sich für die Auswertungen der *Diarrhö nach CTCAE-Grad* keine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-94: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quellen
SENSCIS (1199.214)	<p>Studienprotokoll: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018)</p> <p>Studienbericht: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019)</p> <p>Zusatzauswertungen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)</p> <p>Registerbericht: (ClinicalTrials.gov, 2019b; EU Clinical Trials Register, 2019a; World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019b; World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019a; World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019c; World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019d)</p> <p>Publikationen: (Distler et al., 2019; Kuwana et al., 2020)</p>

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Der Nutzenbewertung von Nintedanib im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SENSCIS) zugrunde. Entsprechend der nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 VerfO vorgenommenen Klassifizierung der Evidenzstufen handelt es sich hierbei um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020). Die Studie SENSCIS beinhaltet einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care und weist auf Studienebene (externe Validität) ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Das Design der Studie SENSCIS ist daher methodisch geeignet, Hinweise für einen Zusatznutzen zu generieren.

Für die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Endpunkte ergeben sich aufgrund des Studiendesigns Implikationen im Hinblick auf die Ergebnissicherheit, die am Ende des Abschnitts 4.2.5.2 ausführlich dargelegt sind. Die Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte und der MCID wird Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt und diskutiert. Tabelle 4-106 gibt einen Überblick über die Einstufung der Ergebnissicherheit auf Endpunktebene differenziert nach Endpunkt-Operationalisierung, Erhebungszeitraum/-zeitpunkt und Analyse-methode.

Zusammenfassend lässt sich für Endpunkt-Auswertungen mit hoher Ergebnissicherheit die im Rahmen des Evidenzlevels Ib höchst mögliche Aussagesicherheit (Hinweis) zum Zusatznutzen ableiten. Für Endpunkt-Auswertungen mit mittlerer Ergebnissicherheit wird die Aussagesicherheit um eine Stufe geringer bewertet (Anhaltspunkt). Zur Ableitung des Zusatznutzens wird jeweils die Endpunkt-Auswertung mit der höchsten Ergebnissicherheit herangezogen.

Tabelle 4-106: Bewertung der Ergebnissicherheit auf Endpunktebene

Studie SENCIS				
Endpunkt Erhebungszeitraum/ -zeitpunkt	Analyse- methode/ Imputations- methode	Verzer- rungs- potenzial	Sonstige Aspekte / Erläuterung	Ergebnis- sicher- heit
Tod				
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache				
Gesamtstudiendauer	TTE	niedrig	keine	hoch
Endpunkte zu FVC, mRSS und Nettobelastung digitaler Ulzerationen				
Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr), Veränderung des mRSS, Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen				
52 Wochen	REML	niedrig	keine	hoch
Gesamtstudiendauer	REML	niedrig	Aufgrund der variablen Beobachtungszeit, der designbedingt systematisch abnehmenden Studienpopulation, sowie der Verletzung der zugrundeliegenden Linearitätsannahme (FVC) weist die Analyse substanzielle Unsicherheiten in der Schätzung des Behandlungseffekts auf	mittel
Absolute FVC-Abnahme um >5%/10% (% des Sollwertes), Verschlechterung des mRSS um ≥5 Punkte				
zu Woche 52	CMH/WOCF	niedrig	post-hoc-Analyse	hoch
zu Woche 52	CMH/NRI	hoch	Ergebnis imputationsgetrieben	gering
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5%/10% (% des Sollwertes), Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥5 Punkte				
Gesamtstudiendauer	TTE	niedrig	keine	hoch
CRISS				
CRISS Response				
zu Woche 52	CMH/NRI	hoch	Ergebnis imputationsgetrieben	gering
Fragebögen zu patientenberichteten Endpunkten (FACIT-Dyspnoe, HAQ-DI, SHAQ, SGRQ, EQ-5D VAS, Patient Global VAS) und Physician Global VAS				
Veränderung des Fragebogen-Scores				
zu Woche 52	MMRM	niedrig	keine	hoch
zum Studienende	MMRM	niedrig	Für Patienten, die über Woche 52 hinaus noch	gering

Studie SENSICIS				
Endpunkt Erhebungszeitraum/ -zeitpunkt	Analyse- methode/ Imputations- methode	Verzer- rungs- potenzial	Sonstige Aspekte / Erläuterung	Ergebnis sicher- heit
			<p>an der Studie teilnahmen, wurden die Fragebögen nur noch einmalig zum Behandlungsende (EOT-Visite) erhoben. Die Erhebung fand somit nicht regelmäßig und nicht für jeden Patienten zum gleichen geplanten Zeitpunkt statt. Hierdurch liegt der gemessene Wert in einem großen Zeitfenster von fast 12 Monaten und kann keinem konkreten Zeitpunkt zugeordnet werden.</p> <p>Neben den für die stetigen Endpunkte FVC, mRSS und Digitale Ulzerationen genannten Einschränkungen führt diese große Variabilität des Zeitpunkts der EOT-Visite bei der längsschnittlichen statistischen Auswertung dieser stetigen Endpunkte, die auf diskreten Visitenzeitpunkten basiert zu ungenauen und schwer interpretierbaren Ergebnissen.</p> <p>Die hieraus entstehende Unschärfen führen jeweils zur Verletzung von Modellannahmen, welche die Validität der Analysen über die Gesamtstudiendauer einschränkt. Eine zuverlässige Schätzung des Behandlungseffekts ist auf dieser Grundlage nicht möglich. Daher werden zur Ableitung des Zusatznutzens für die Fragebögen ausschließlich die Auswertungen über 52 Wochen herangezogen.</p>	
Verschlechterung des SGRQ um ≥ 4 Punkte				
zu Woche 52	CMH/WOCF	niedrig	post-hoc-Analyse	hoch
zu Woche 52	CMH/NRI	hoch	Ergebnis imputationsgetrieben	gering
UE-Analysen				
Gesamtrate UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, Präspezifizierte UE (AESI, Safety Topics, UE nach CTCAE-Schweregrad), UE nach SOC und PT				
52 Wochen	CMH	niedrig	teilweise post-hoc-Analysen aufgrund von Dossieranforderungen	hoch
Gesamtstudiendauer	CMH	niedrig	teilweise post-hoc-Analysen aufgrund von Dossieranforderungen	hoch
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; CRIS: Combined Response Index in Systemic Sclerosis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; mRSS: Modified Rodnan Skin Score (Modifizierter Rodnan Haut Score); NRI: Non-Responder Imputation; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); REML: Restricted Maximum Likelihood; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; TTE: Time-To-Event-Analyse (Ereigniszeitanalyse); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala); WOCF: Worst observation carried forward</p>				

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care liegt die randomisierte kontrollierte Phase III-Studie SENCIS zugrunde. Die Studie SENCIS wurde vollständig im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet der SSc-ILD durchgeführt. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird jeweils die Auswertung über den längstmöglichen Erhebungszeitraum herangezogen, die eine verlässliche Schätzung der Behandlungseffekte zulässt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende).

Mortalität

Die SSc-ILD ist nach aktuellem Wissensstand die häufigste Todesursache bei Patienten mit SSc und formt neben der Krankheitslast den hohen therapeutischen Bedarf in diesem Krankheitsgebiet (Tyndall et al., 2010). Daher ist eine Reduktion des Lungenfunktionsverlusts und die Verlangsamung der Krankheitsprogression durch gezielte Verringerung des fibrotischen Gewebeumbaus der Lunge ein wichtiges Therapieziel. Dieses Therapieziel kann bei Patienten mit SSc-ILD zu einer Verlängerung des Überlebens und einer Minderung der symptomatischen Krankheitsprogression beizutragen (Cappelli et al., 2015; Varga et al., 2017).

Die in den Studien SENSICIS erhobenen unmittelbaren Endpunkte zur Mortalität zeigten keinen Behandlungsunterschied in der Mortalität unter Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, d. h. das Sterberisiko im Verlauf des Beobachtungszeitraums war vergleichbar.

Die erfassten Endpunkte zur Mortalität waren hinsichtlich ihrer Teststärke nicht für den Nachweis eines Behandlungseffekts ausgelegt. Der direkte Nachweis eines Behandlungseffekts auf die Sterblichkeit würde eine höhere Zahl an Sterbefällen erfordern, die aufgrund des Krankheitsverlaufs der SSc-ILD nur über einen mehrjährigen Zeitraum zu beobachten wären. Dies ist im Fall einer seltenen Erkrankung wie der SSc-ILD nicht umsetzbar, u.a. auch aufgrund möglicher Bedenken zur längerfristigen Vorenthaltung einer wirksamen Therapie innerhalb einer zum Tode führenden Erkrankung. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde die Messung der forcierten Vitalkapazität im Sinne eines validen, reproduzierbaren und lebenswichtigen Messwerts als primärer Studienendpunkt gewählt und für die vorliegende Bewertung als Surrogat für Mortalität herangezogen. Darüber hinaus bildet die FVC auch direkt patientenrelevante Morbidität ab, da der Patient die Abnahme des Lungenvolumens als (Belastungs-)Dyspnoe, erhöhte Atemanstrengung, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und Müdigkeit unmittelbar wahrnimmt.

Die Abnahme der FVC wurde sowohl als stetiger Messwert als *jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)* über 52 Wochen ausgewertet als auch als kategorielle Abnahme als *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)* über die Gesamtstudiendauer.

Hierbei zeigte sich für den Endpunkt *Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)* eine statistisch signifikante Verminderung der FVC-Abnahme zugunsten von Nintedanib.

Der Behandlungsvorteil durch Nintedanib des stetigen Werts wurde zusätzlich durch die gleichgerichteten Effekte in den kategoriellen FVC-Abnahmen unterstützt (siehe Tabelle 4-23).

In der Synopse der bestehenden Evidenz zur Reduktion der FVC-Abnahme zeigt sich bei den verschiedenen fibrotischenILD – der IPF anderer chronischer PF-ILD und der SSc-ILD – eine konsistente relative Reduktion um 52%, 57% und 44% durch eine Behandlung mit Nintedanib (siehe Abbildung 40).

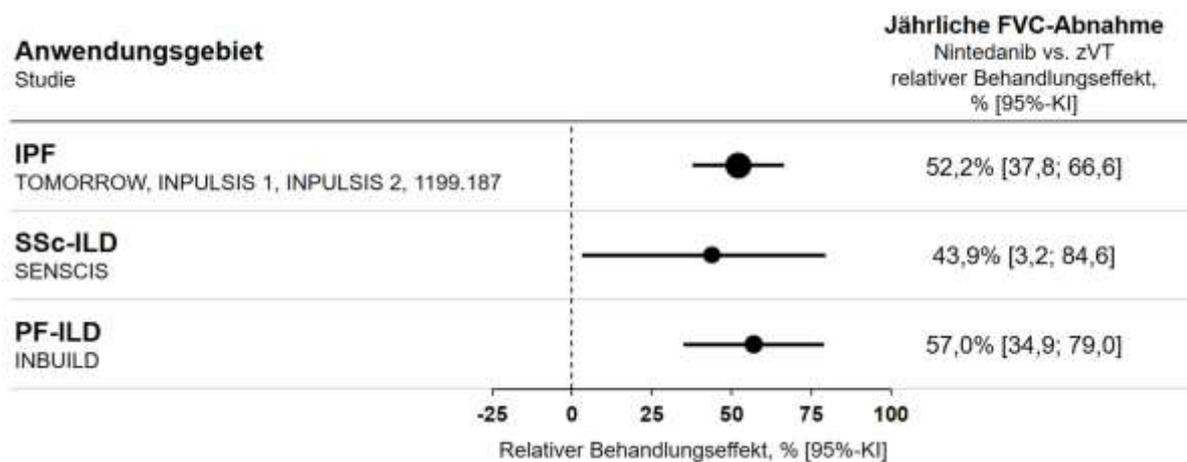


Abbildung 40: Jährliche FVC-Abnahme – relativer Behandlungseffekt von Nintedanib

Der Behandlungseffekt wurde hierbei relativ zur beobachteten jährlichen FVC-Abnahme in der jeweiligen Kontrollgruppe hergeleitet auf der Grundlage der Studien zu IPF (TOMORROW 150mg-Arm, INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187), anderen chronischen PF-ILD (INBUILD) und SSc-ILD (SENSCIS)

In der klinischen Relevanz kann dies im Anwendungsgebiet der SSc-ILD wie folgt interpretiert werden: Nintedanib reduziert bei SSc-ILD-Patienten statistisch signifikant und klinisch relevant den krankheitsbedingten Lungenfunktionsverlust im Vergleich zur zVT BSC. Die absoluten Werte des Behandlungsunterschieds erscheinen durch den durchschnittlichen Krankheitsverlauf der SSc-ILD geringer als bei Patienten mit IPF oder anderen chronischen PF-ILD, wohingegen die relative Reduktion für eine ähnliche Effektgröße spricht. Es bleibt im Anwendungsgebiet der SSc-ILD das jüngere Patientenkontext zu berücksichtigen, für die eine Reduktion des jährlichen Lungenfunktionsverlusts im Kontext der verbleibenden Überlebenszeit einzuordnen ist.

Zusammengefasst ergibt sich für den in diesem Dossier dargestellten Effekt von Nintedanib auf den ILD-assoziierten Lungenfunktionsverlust bei Patienten mit SSc-ILD eine konsistente Wirksamkeit. Der Zusatznutzen für den Endpunkt FVC kann vor diesem Hintergrund als nicht quantifizierbar und dessen Wahrscheinlichkeit als Hinweis eingestuft werden. Als Surrogat für die Mortalität deutet dies auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Behandlung von SSc-ILD-Patienten mit Nintedanib hin.

Für die Mortalität ergibt sich hieraus ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zVT für SSc-ILD-Patienten.

Tabelle 4-107: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Mortalität

Ergebnisse der Studie SENSICIS	Mortalität <u>Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache (Gesamtstudiendauer)</u> Gesamtpopulation: HR ^a [95%-KI]: 1,16 [0,47; 2,84]; p=0,754 Non-MMF-Population: HR ^a [95%-KI]: 0,93 [0,31; 2,77]; p=0,895 FVC als Surrogatendpunkt für Mortalität: <u>Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) (52 Wochen)</u> Gesamtpopulation: AD [95%-KI]: 40,95 [2,88; 79,01]; p=0,035 Non-MMF-Population: AD [95%-KI]: 55,58 [0,38; 110,79]; p=0,048 <u>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes) (Gesamtstudiendauer)</u> Gesamtpopulation: HR ^a [95%-KI]: 0,83 [0,65; 1,06]; p=0,128 Non-MMF-Population: HR ^a [95%-KI]: 0,93 [0,67; 1,27]; p=0,634 <u>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes) (Gesamtstudiendauer)</u> Gesamtpopulation: HR ^a [95%-KI]: 0,76 [0,52; 1,12]; p=0,165 Non-MMF-Population: HR ^a [95%-KI]: 0,85 [0,53; 1,37]; p=0,509
Bewertung des Zusatznutzens	Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt FVC als Surrogat für die Mortalität gemäß AM-Nutzen V: <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer bisher nicht erreichten Verbesserung des Überlebens der mit Nintedanib behandelten Patienten. Vergleichstherapie für den Endpunkt FVC als Surrogat für Mortalität.
a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an. AD: Adjustierte Differenz; AM-Nutzen V: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz	

SSc-ILD-bezogene Morbidität

Die SSc-ILD ist eine Erkrankung mit einer hohen Krankheitslast (Hunzelmann, 2013; Denton & Khanna, 2017; Peytrignet et al., 2018; Xanthouli et al., 2018; Bragazzi et al., 2019; Riemekasten, 2019; Singh et al., 2019). Die Krankheitssymptomatik ist sowohl durch die respiratorische Symptomatik mit erheblicher Auswirkung auf die körperliche Leistungsfähigkeit und alltäglichen Aktivität als auch durch die zugrundeliegende Erkrankung der SSc gekennzeichnet. In der Studie SENSICIS wurde neben der Erhebung der indikations-spezifischen SSc-ILD-bezogenen Morbidität auch Endpunkte zur grunderkrankungs-bezogenen Morbidität untersucht. Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens in der Dimension Morbidität erfolgt auf der Basis der indikationsspezifischen Endpunkte im Anwendungsgebiet der SSc-ILD. Ergebnisse zur SSc-bezogenen Morbidität werden in den Abschnitten 4.1 und 4.3.1.3 dargestellt.

FVC

Bezüglich der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse zur FVC wird auf den Abschnitt Mortalität verwiesen. Die zur FVC gezeigten Ergebnisse sind als gleichwertige Ergänzung zu den anderen patientenrelevanten morbiditätsbezogenen Endpunkten zu bewerten, da die FVC als Lungenfunktionsparameter das Ausmaß der ILD visualisiert und mit der Entwicklung von

respiratorischen Symptomen kausal verknüpft ist. Daher werden die beobachteten konsistenten Behandlungsunterschiede der dargestellten FVC-Endpunkte bei Patienten mit SSc-ILD zugunsten von Nintedanib ebenfalls als patientenrelevant in der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Dimension Morbidität beurteilt (siehe Tabelle 4-107).

FACIT-Dyspnoe-Score

Die Beurteilung der Dyspnoe und der daraus resultierenden Einschränkungen im Alltag wurden mittels des zweiteiligen FACIT-Dyspnoe-Fragebogens erfasst, welcher ursprünglich für das Anwendungsgebiet der COPD entwickelt wurde. Das im ersten Teil des Fragebogens erfasste Ausmaß der Dyspnoe gemessen als *Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores* zeigte für beide Behandlungs-Arme keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Hinsichtlich der Einordnung der Dyspnoe als Einschränkung im Patientenalltag mittels des zweiten Teils des Fragebogens als *Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktions-einschränkungen-Scores* ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib zu Woche 52. Die klinische Relevanz konnte mittels Berechnung des Hedges' g nicht gesichert werden. Eine MCID im Anwendungsgebiet der SSc-ILD liegt nicht vor. Eine unter Nintedanib vermehrt empfundene Einschränkung durch Luftnot bei fehlender Zunahme des Symptoms Dyspnoe selbst erscheint zudem nicht plausibel.

SHAQ VAS Atemwegsprobleme

Die Bewertung von Atemwegsproblemen über eine visuelle Analogskala bei SSc kann hinsichtlich der Nutzenbewertung sowohl der SSc-bezogenen Morbidität als auch der SSc-ILD-bezogenen Morbidität zugeordnet werden. Atemwegsprobleme treten sowohl durch die Grunderkrankung auf, z.B. durch eine reduzierte Elastizität der Haut am Rumpf, die die Atemexkursion einschränkt, als auch durch respiratorische Symptome bei SSc-ILD (Hunzelmann N., 2017). Die Veränderung des *SHAQ VAS-Domänenscores Atemwegsprobleme* zeigte zu Woche 52 keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die SSc-ILD spezifische Morbidität ergibt sich hieraus ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zVT für SSc-ILD-Patienten.

Tabelle 4-108: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Morbidität

Ergebnisse der Studie SENSICIS	Morbidität SSc-ILD-bezogene Morbidität FVC als unmittelbar patientenrelevante Morbidität: <i>Ergebnisse siehe unter Mortalität</i> <u>Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores (Teil 1) (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD ^a [95%-KI]: 0,64 [-0,51; 1,79]; p=0,273 Non-MMF-Population: MWD ^a [95%-KI]: 0,28 [-1,34; 1,90]; p=0,733 <u>Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores (Teil 2) (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD ^a [95%-KI]: 1,39 [0,33; 2,46]; p=0,010 Hedges' g: 0,23 [0,05; 0,40] Non-MMF-Population: MWD ^a [95%-KI]: 1,73 [0,17; 3,28]; p=0,030 Hedges' g: 0,27 [0,03; 0,51] <u>Veränderung des SHAQ VAS-Domänenscores Atemwegsprobleme (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD ^a [95%-KI]: 0,184 [-0,202; 0,569]; p=0,350 Non-MMF-Population: MWD ^a [95%-KI]: 0,252 [-0,286; 0,789]; p=0,357
Bewertung des Zusatznutzens	Für die Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt für den Endpunkt FVC als unmittelbar patientenrelevante Morbidität sowie für die als unerwünschte Ereignisse erfassten atemungsbezogenen Symptome Husten und Belastungsdyspnoe gemäß AM-Nutzen V: <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer bisher nicht erreichten Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen für die mit Nintedanib behandelten Patienten.
a: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verschlechterung AM-Nutzen V: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MWD: Mittelwertdifferenz; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose), SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

Die SSc-ILD führt zu erheblichen Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und allgemeinem Wohlbefinden betroffener Patienten. Symptome wie Dyspnoe, Husten, Erschöpfung sowie eingeschränkte Mobilität beeinträchtigen die Teilhabe der Patienten am alltäglichen und sozialen Leben. Aufgrund der zu erwartenden Progression der SSc-ILD besteht ein wichtiges Therapieziel in der Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Krankheitsverlauf. Die hier erhobenen Endpunkte lassen sich in Kategorie der atemungsbezogenen Lebensqualität (SGRQ) und die des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS, Patient Global VAS, Physician Global VAS) einordnen. Eine Untersuchung der Dimension Lebensqualität und Gesundheitszustand bei SSc-ILD ist neben der Erfassung als patientenrelevanter Endpunkt insbesondere unter dem Aspekt der Erforschung einer seltenen Erkrankung mit explorativem Charakter zu sehen.

SGRQ

Der SGRQ erfasst die atlungsbezogene Lebensqualität eines respiratorisch erkrankten Patienten. Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Hilfe des SGRQ ist für das Anwendungsgebiet der SSc-ILD bislang nicht evaluiert worden. Der SGRQ wurde für Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen entwickelt und basierend auf diesem Patientenkollektiv erstmals validiert (Jones et al., 1992). Im Bereich restriktiver Lungenerkrankung (IPF) wurde er ebenfalls bereits angewendet und validiert (Swigris et al., 2014; Furukawa et al., 2017; Swigris et al., 2018). Eine akzeptable Verlässlichkeit, Konstruktvalidität und Ansprechen des SGRQ wurde durch Untersuchung einer dcSSc-Population beschrieben (Wallace et al., 2015). Die Aussagekraft des SGRQ im Verlauf der SSc-ILD bleibt zu diskutieren, da die SSc-ILD als Organmanifestation einer zugrundeliegenden Systemerkrankung auftritt und diese Grunderkrankung heterogene Phänotypen und Schweregrade mit potentiellen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten aufweist. Inwiefern der SGRQ im Verlauf der SSc-ILD die pulmonale Symptomatik der Patienten abbildet und von der Grunderkrankung diskriminieren kann, ist momentan unklar.

Im stetigen Endpunkt *Veränderung des SGRQ-Gesamtscores* zu Woche 52 zeigte sich in der Studie SENSICIS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die präspezifizierte kategorielle Analyse zum Anteil der Patienten mit einer *Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte* zu Woche 52 zeigte unter Verwendung der WOCF-Imputationsmethodik ebenfalls keinen Behandlungsunterschied.

EQ-5D-5L VAS, Patient Global VAS, Physician Global VAS:

Der EQ-5D-5L VAS erfasst den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten. Die Analyse zum *EQ-5D-5L VAS-Score* ergaben für die Gesamtpopulation zu Woche 52 ein statistisch signifikant nachteiliges Ergebnis für die mit Nintedanib behandelten Patienten. Die klinische Relevanz ließ sich mittels Hedges' g nicht sichern.

Der Patient Global VAS erfasst ebenfalls den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten. Für den Endpunkt *Patient Global VAS-Scores* waren die Veränderungen im Studienverlauf gering. Für die Gesamtpopulation ergab sich bis Woche 52 kein statistisch signifikanter Effekt.

Der Physician Global VAS erfasst den Gesamteindruck des Arztes zum allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten. Für den Endpunkt *Veränderung des Physician Global VAS-Scores* bis Woche 52 ergab sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib, dessen klinische Relevanz auf Basis des Hedges' g nicht gesichert werden konnte.

Für die Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand ergibt sich kein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zVT für SSc-ILD-Patienten.

Tabelle 4-109: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse der Studie SENCIS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Veränderung des SGRO-Gesamtscores (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD ^a [95%-KI]: 1,69 [-0,73; 4,12]; p=0,171 Non-MMF-Population: MWD ^a [95%-KI]: 1,79 [-1,57; 5,16]; p=0,294 <u>Verschlechterung des SGRO-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte (Woche 52; WOCF)</u> Gesamtpopulation: OR ^b [95%-KI]: 1,37 [0,97; 1,94]; p=0,077 Non-MMF-Population: OR ^b [95%-KI]: 1,40 [0,87; 2,25]; p=0,169 <u>Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD ^c [95%-KI]: -3,32 [-6,32; -0,33]; p=0,030 Hedges' g: -0,19 [-0,36; -0,02] Non-MMF-Population: MWD ^c [95%-KI]: -2,24 [-6,28; 1,80]; p=0,276 <u>Veränderung des Patient Global VAS-Scores (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD ^c [95%-KI]: -0,24 [-0,59; 0,10]; p=0,170 Non-MMF-Population: MWD ^c [95%-KI]: -0,40 [-0,90; 0,10]; p=0,120 <u>Veränderung des Physician Global VAS-Scores (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD ^c [95%-KI]: -0,39 [-0,70; -0,08]; p=0,015 Hedges' g: -0,22 [-0,39; -0,04] Non-MMF-Population: MWD ^c [95%-KI]: -0,35 [-0,81; 0,10]; p=0,124
Bewertung des Zusatznutzens	Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich Nachteile, deren klinische Relevanz nicht gesichert ist. Für die Kategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich insgesamt auf der Grundlage der untersuchten Endpunkte kein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
a: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verschlechterung b: Ein OR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zuungunsten der Nintedanib-Therapie an c: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung AM-Nutzen V: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/ Mycophenolsäure als Natriumsalz; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala); WOCF: Worst Observation Carried Forward	

Unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassend zeigte sich bei Patienten mit SSc-ILD ein Nebenwirkungsprofil von Nintedanib im Vergleich zur zVT BSC, welches aus den vorherigen klinischen Untersuchungen mit Nintedanib bekannt ist. Hierbei wurden die Raten der UE über die längste Beobachtungszeit herangezogen.

Bezüglich der Gesamtraten von UE und SUE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, so dass hier weder ein Vor- noch ein Nachteil von Nintedanib gegenüber der zVT vorliegt.

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten statistisch signifikant häufiger im Nintedanib-Arm als im Vergleichsarm mit zVT BSC auf. Dabei waren gastrointestinale unerwünschte Ereignisse, insbesondere Diarrhö, der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Im

Vergleich der Nintedanib-Studien in allen Anwendungsgebieten innerhalb der ILD zeigte sich für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, ein konsistentes Bild.

Als *UE von besonderem Interesse* wurden in der Studie SENSICIS *gastrointestinale Perforationen* sowie *Leberschädigung* betrachtet, zudem waren die *Safety Topics* der Systeme *Gastrointestinal, Metabolisch, Hepatobiliär, Leberwerte, Kardiovaskulär, Blut, Renal, Psychiatrisch, Kutan, Diarrhö differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad)* präspezifiziert. Alle weiteren Störungen nach SOC und PT, die in mindestens einem Studienarm bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Studienteilnehmer auftraten, wurden ebenfalls betrachtet.

Die erfassten statistisch signifikant nachteiligen UE im Nintedanib-Arm entsprechen hinsichtlich der Art und Häufigkeit überwiegend dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib aus den Systemen *Gastrointestinal und metabolisch, Hepatobiliär und Leberwerte* sowie *Kardiovaskulär* und beinhaltet Ereignisse wie Diarrhö, Leberfunktionsstörungen und Bluthochdruck. Aufgrund der möglichen gastrointestinalen Organmanifestation der SSc zeigen sich nicht nur unter Behandlung mit Nintedanib, sondern auch mit BSC behandelte Patienten höhere Ereignisraten für gastrointestinale Beeinträchtigungen. Als häufigstes gastrointestinales UE war das Ereignis Diarrhö zu beobachten, wobei dieses überwiegend einen CTCAE-Grad <3 aufweist (nicht-schwere Diarrhö). Über 90% der Patienten mit Diarrhö setzten die Behandlung mit Nintedanib fort, woraus sich schließen lässt, dass das UE *Diarrhö* bei den meisten Patienten des Nintedanib-Arms entsprechend den Empfehlungen des Prüfplans gut kontrollieren ließ. Insgesamt sind Art und Häufigkeit der UE, die zu einem Therapieabbruch führten, bereits in vorherigen klinischen Studien mit Nintedanib beobachtet worden und hier als bekannter Nachteil für Nintedanib im Vergleich zur BSC zu vermerken.

Die SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* beschreibt eine erhöhte Rate im *PT Pneumonie* im Behandlungsarm mit Nintedanib. Zur Analyse eines möglichen kausalen Zusammenhangs mit der Gabe von Nintedanib wurden sowohl die Einzelfallberichte der Studie SENSICIS geprüft, als auch vergleichende Betrachtungen mit den im Bereich ILD durchgeführten placebokontrollierten Nintedanib-Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und INBUILD durchgeführt. Auf dieser Basis kann geschlossen werden, dass die Beobachtung in der Studie SENSICIS ein isoliertes Ereignis darstellt, das durch keine weitere randomisierte kontrollierte Studie bestätigt werden kann. Eine Aufnahme in die Fachinformation ist daher nicht erfolgt.

Aus der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* ergibt sich für den *PT Husten* und den *PT Belastungsdyspnoe* jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Nintedanib. *Husten* und *Belastungsdyspnoe* bilden krankheitsspezifische Symptome der SSc-ILD ab (Modul 3, Abschnitt 3.2.1.) und geben einen Hinweis auf einen positiven Effekt einer Behandlung mit Nintedanib im Vergleich zur zVT BSC, die die Ergebnisse der Dimension der ILD-spezifischen Morbidität unterstützt.

Für die Dimension Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein Hinweis für einen Nachteil in der Nutzenbewertung für Nintedanib angeführt.

Tabelle 4-110: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse der Studie SENCIS	<p>Unerwünschte Ereignisse (über die Gesamtstudiendauer)</p> <p>Gesamtraten:</p> <p><u>Gesamtrate UE</u> Gesamtpopulation: RR^a 1,01 [0,98; 1,03]; p=0,560 Non-MMF-Population: RR^a 1,01 [0,98; 1,05]; p=0,405</p> <p><u>Gesamtrate SUE</u> Gesamtpopulation: RR^a 1,11 [0,86; 1,44]; p=0,409 Non-MMF-Population: RR^a 0,84 [0,60; 1,17]; p=0,299</p> <p><u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u> Gesamtpopulation: RR^a 1,72 [1,12; 2,64]; p=0,011 Non-MMF-Population: RR^a 1,82 [1,07; 3,09]; p=0,023</p> <p>Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT:</p> <p>Systeme: Gastrointestinal und Metabolisch</p> <p><u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</u> Gesamtpopulation: RR^a 1,44 [1,30; 1,59]; p<0,001 Non-MMF-Population: RR^a 1,55 [1,34; 1,80]; p<0,001</p> <p><u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</u> Gesamtpopulation: RR^a 1,72 [1,12; 2,64]; p=0,011 Non-MMF-Population: RR^a 3,55 [1,58; 7,95]; p<0,001</p> <p><u>Gewichtsabnahme (Safety Topic, Gruppe von MedDRA PT)</u> Gesamtpopulation: RR^a 2,44 [1,39; 4,26]; p=0,001 Non-MMF-Population: RR^a 2,38 [1,18; 4,81]; p=0,011</p> <p>Systeme: Hepatobiliär und Leberwerte</p> <p><u>Leberfunktionsstörungen (Safety Topic, Gruppe von MedDRA SMQ)</u> Gesamtpopulation: RR^a 3,50 [2,06; 5,95]; p<0,001 Non-MMF-Population: RR^a 3,77 [1,95; 7,29]; p<0,001</p> <p>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</p> <p><u>Husten (UE)</u> Gesamtpopulation: RR^a 0,65 [0,46; 0,93]; p=0,017 Non-MMF-Population: RR^a 0,59 [0,33; 1,05]; p=0,066</p> <p><u>Belastungsdyspnoe (UE)</u> Gesamtpopulation: RR^a 0,25 [0,07; 0,88]; p=0,019 Non-MMF-Population: n.b.^b</p> <p>Ergebnisse aus weiteren SOC</p> <p><u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (SUE)</u> Gesamtpopulation: RR^a 2,17 [1,12; 4,21]; p=0,019 Non-MMF-Population: RR^a 1,55 [0,69; 3,46]; p=0,285</p> <p><u>Gefäßerkrankungen (SOC)</u> Gesamtpopulation: RR^a 1,35 [0,88; 2,09]; p=0,168 Non-MMF-Population: RR^a 2,26 [1,15; 4,42]; p=0,014</p>
-------------------------------------	--

Bewertung des Zusatznutzens	<p>Im Bereich der UE zeigen sich Nachteile für Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich insbesondere aufgrund der gastrointestinalen UE ergeben.</p> <p>Die Nebenwirkungen entsprechen überwiegend dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib und stellen den therapierelevanten Nutzen von Nintedanib nicht in Frage.</p>
<p>a: Ein RR > 1 zeigt einen Behandlungseffekt zuungunsten der Nintedanib-Therapie an b: aufgrund der zu geringen Ereigniszahl wurde kein Ergebnis berechnet</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittel-zulassung); MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; n.b.: nicht berechnet; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SMQ: Standard MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfragen); SOC: System Organ Class (Systemorgan-klasse) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Fazit

Die Vorteile zugunsten einer Nintedanib-Behandlung hinsichtlich Mortalität und SSc-ILD-bezogener Morbidität (statistisch signifikante Vorteile FVC, statistisch signifikanter Vorteil UE PT *Husten* und *Belastungsdyspnoe*) sind als ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen einzustufen. Bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, liegt ein Nachteil vor. Nintedanib weist gegenüber der zVT BSC in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität Vorteile auf, welche die Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen überwiegen.

Bei der Beurteilung der hier vorgelegten Evidenz zu Nintedanib im Anwendungsgebiet der SSc-ILD gilt es zu berücksichtigen, dass es sich um ein seltenes, lebensbedrohliches und schwerwiegendes Leiden handelt. Therapeutische Ansätze in diesem Anwendungsgebiet bewegen sich dadurch in einem Spannungsfeld aus bedingter Kenntnis und Erforschungsmöglichkeit bei gleichzeitig hohem therapeutischen Bedarf. Die Verfügbarkeit von wirksamen Therapieoptionen ist derzeit unzureichend. Die bisherigen therapeutischen Möglichkeiten sind sowohl durch eine eingeschränkte Evidenzlage, fehlende Zulassung und unklare oder nicht vorhandene Langzeiteffekte limitiert. Nintedanib stellt in diesem Kontext nach Prüfung der vorgelegten Studiendaten durch die EMA die erste zugelassene Therapieoption für Patienten mit SSc-ILD dar. Unterstützt werden die genannten Aspekte durch den hohen Anteil der Patienten, die in die optionale Anschlussstudie SENSICIS-ON überführt werden konnten (94%). Dies unterstreicht neben den Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit den Zuspruch der Patienten zu einer medikamentösen Therapie mit Nintedanib im Anwendungsgebiet der SSc-ILD.

Damit ergibt sich insgesamt ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nintedanib gegenüber der zVT für Patienten mit SSc-ILD.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Rationale für die Verwendung der FVC als Surrogat für die Mortalität

Der direkte Nachweis eines Behandlungseffekts auf die Sterblichkeit ist mit verschiedenen Herausforderungen verbunden, die bei Verwendung von Mortalität als primärem Endpunkt im Anwendungsgebiet einer seltenen Erkrankung nicht sinnhaft erfüllt werden können. Es würde zum Beispiel für die Beurteilung eines Behandlungsunterschieds eine höhere Zahl an Sterbefällen erfordern, der aufgrund des Krankheitsverlaufs der SSc-ILD nur über einen mehrjährigen Zeitraum oder deutlich höhere Patientenzahlen zu beobachten wäre. Dies ist im Fall einer seltenen Erkrankung wie der SSc-ILD nicht umsetzbar, u.a. auch aufgrund möglicher Bedenken zur längerfristigen Vorenthaltung einer wirksamen Therapie innerhalb einer zum Tode führenden Erkrankung. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde die Messung der forcierten Vitalkapazität im Sinne eines validen, reproduzierbaren Messwerts einer lebenswichtigen Funktion als primärer Studienendpunkt gewählt und für die vorliegende Bewertung als Surrogat für Mortalität herangezogen.

Darstellung der Evidenz zur Verwendung der FVC als Surrogatparameter

Für viele Entitäten innerhalb der ILD, wie z. B. der IPF, stellt die FVC in klinischen Studien einen etablierten und häufig verwendeten Endpunkt mit hoher Patientenrelevanz dar. Die Patientenrelevanz begründet sich dabei neben den direkt vom Patienten wahrgenommenen Auswirkungen eines Abfalls der FVC vor allem in der starken Korrelation der FVC-Abnahme mit der Mortalität, welche auch durch eine Reihe von Analysen im Anwendungsgebiet IPF gestützt wird (Flaherty et al., 2003; Latsi et al., 2003; Jegal et al., 2005; Collard et al., 2007; Zappala et al., 2010; du Bois et al., 2011; Richeldi et al., 2012).

Eine direkte Korrelation zwischen der FVC und der Mortalität wurde auch für das Anwendungsgebiet SSc-ILD nachgewiesen:

Ziel einer kürzlich veröffentlichten Follow-up-Analyse der Patienten aus den SLS I (CYC vs. Placebo) und SLS II (CYC vs. MMF) Studien war es, basierend auf den Langzeitüberlebensdaten der SLS I Studie (Nachverfolgungszeitraum 12 Jahre) und der SLS II Studie (Nachverfolgungszeitraum 8 Jahre) prädiktive Faktoren für das Langzeitüberleben zu identifizieren (Volkman et al., 2019). In beiden Studien waren zusammengenommen knapp über 300 Patienten mit SSc-ILD eingeschlossen. Die FVC wurde im Zuge beider Studien über den Behandlungszeitraum von 24 Monaten in einem Intervall von 2-3 Monaten erhoben. Neben den Parametern Alter und mRSS, stellte die FVC-Abnahme über den Studienverlauf einen prädiktiven Faktor für das Langzeitüberleben dar. Zudem konnte auf Basis der Daten zur SLS II Studie in kategoriellen Analysen der FVC-Abnahme mit den Covariaten mRSS und Alter gezeigt werden, dass eine FVC-Abnahme um $\geq 10\%$ über einen Behandlungszeitraum

von 12 Monaten statistisch signifikant mit einem verringerten Langzeitüberleben assoziiert war (HR [95%-KI]: 8,22 [2,91; 23,22]; $p < 0,0001$). Die Autoren um Volkmann et al. legen damit eine Analyse vor, die eine Korrelation der FVC-Abnahme mit einer erhöhten Mortalität bzw. einem kürzeren Überleben darlegt und dadurch den Surrogatcharakter der FVC für Mortalität im Anwendungsgebiet SSc-ILD verdeutlicht.

In einer weiteren Analyse basierend auf dem Norwegian Systemic Connective Tissue Disease and Vasculitis Registry (NOSVAR), wurden 305 Patienten anhand ihrer jährlichen FVC-Abnahme in drei Gruppen eingeteilt (Hoffmann-Vold et al., 2014): geringfügiger Abfall (<5%), moderater Abfall (5-10%) und starker Abfall (>10%). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 3,8 Jahre. 79% der Patienten wiesen einen geringfügigen Abfall der FVC auf, 14% einen moderaten und 7% einen starken. Für einen moderaten Abfall der FVC fanden die Autoren dabei eine signifikante Assoziation mit der Mortalität (HR [95%-KI]: 2,5 [1,40; 4,6]; $p=0,003$).

Auch Goh et al. führten Analysen mit dem Ziel durch, die Signifikanz prognostischer Aussagen von Lungenfunktionstests in Bezug auf das Überleben von 15 Jahren zu ermitteln. Ausgewertet wurden Daten zu 162 Patienten, die mittlere Beobachtungszeit lag bei 155 Monaten (Goh et al., 2017). Die hinsichtlich ihrer prognostischen Eigenschaften ausgewerteten Daten zu Lungenfunktionstests (FVC, DL_{CO} sowie daraus zusammengesetzte Endpunkte), wurden über einen Zeitraum von einem bzw. zwei Jahren erhoben. Dabei wurden die Patienten hinsichtlich der Veränderungen der Lungenfunktionswerte in feste Kategorien (FVC-Verlust $\geq 10\%$, $\geq 15\%$) bzw. kontinuierliche Lungenfunktionswertveränderungen eingeteilt. Zudem wurden die Patienten auf Basis vorheriger Untersuchungen in zwei Gruppen des Fibrose-Schweregrades eingeteilt, die auf der Basis des im HRCT erhobenen Fibroseanteils der Lunge erstellt wurden: geringerer Fibroseanteil von <20%, ausgeprägter Fibroseanteil von >20% (Goh et al., 2008). Für Messungen über den einjährigen Zeitraum ergab sich für die gesamte Patientenkohorte mit einem Abfall der FVC von $\geq 10\%$ bzw. $\geq 15\%$ im Vergleich zum Ausgangswert ein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Langzeitüberleben (HR [95%-KI]: 1,84 [1,14; 2,97]; $p=0,01$ bzw. HR [95%-KI]: 2,36 [1,35; 4,14]; $p < 0,005$). Entsprechende prognostische Aussagen waren auch für kontinuierliche Veränderungen der FVC über den zeitlichen Verlauf von einem Jahr signifikant (HR [95%-KI]: 0,98 [0,95; 1,00]; $p < 0,05$), hier jedoch nur für Patienten mit ausgeprägter Lungenfibrose ($n=49$). Im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Baselinecharakteristika der Patienten in der SENSICIS Studie (siehe Tabelle 4-12) mit einem durchschnittlichen Fibroseanteil der Lunge von über 30%, ist davon auszugehen, dass die von Goh et al. gemachten Aussagen zur Signifikanz und prognostischen Relevanz der Veränderung der FVC über ein Jahr auf die Studie SENSICIS übertragen werden können.

In einer weiteren Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die ihren Wohnsitz zwischen 2002 und 2012 in Norwegen hatten und während des Studienzeitraums mindestens einmal die Diagnose SSc erhalten hatten (Hoffmann-Vold et al., 2019). Berücksichtigte ICD-10 Codes waren dabei M34.0, M34.1, M34.8 und M34. Auf diese Weise wurden insgesamt 815 Patienten mit SSc eingeschlossen unter denen für 391 Patienten Lungenfunktionstests zum Ausgangswert sowie zu Follow-up nach im Mittel 6,2 Jahren vorlag. Unter diesen wiesen 178 Patienten eine Abnahme der FVC von >5% auf. Dabei zeigte sich, dass eine

entsprechende Abnahme der FVC mit einem verringerten 1-, 5- und 10-Jahresüberleben assoziiert war verglichen mit Patienten ohne einen entsprechenden Abfall (96%, 79% und 59% bzw. 100%, 85% und 78%; $p=0.018$).

Eine Korrelation zwischen der Abnahme der FVC und der Mortalität wurde auch in einer Analyse von Guler et al. deutlich (Guler et al., 2018). 171 Patienten aus einem prospektiven Register einer auf SSc-ILD spezialisierten Klinik wurden anhand ihrer Überlebenszeit ab Diagnosestellung in drei prognostische Gruppen eingeteilt: Kurzzeitüberlebende (Tod innerhalb von 4 Jahren nach Diagnose), Patienten mit mittlerer Überlebenszeit (Tod innerhalb von 4-8 Jahren nach Diagnose) und Langzeitüberlebende (Tod nach über 8 Jahren nach Diagnose). Dabei zeigte sich, dass sich die drei untersuchten Gruppen hinsichtlich der FVC-Abnahme (% des Sollwertes) statistisch signifikant ($p=0,003$) unterschieden. Für Kurzzeitüberlebende betrug die Differenz der absoluten jährlichen FVC-Abnahme im Mittel 4,10% des Sollwertes (95%-KI: [0,28; 7,92]), für Patienten mit mittlerer Überlebenszeit 2,14% des Sollwertes (95%-KI: [0,97; 3,31]) und für Langzeitüberlebende 0,94% des Sollwertes (95%-KI: [0,42; 1,46]).

Eine weitere 893 Patienten der EUSTAR-Datenbank umfassende Studie untersuchte die prädiktiven Eigenschaften einer Abnahme der FVC innerhalb von 12 Monaten hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Sobanski et al., 2018). Die Patienten wurden dabei in drei Gruppen eingeteilt: Patienten ohne Abnahme oder mit Zunahme der FVC, Patienten mit einer Abnahme von >0%-10% sowie Patienten mit einer Abnahme von >10%. Die Autoren berichten, dass eine Abnahme der FVC von >10% innerhalb von 12 Monaten, statistisch signifikant mit einem geringeren Gesamtüberleben korreliert war ($p < 0,001$).

Die innerhalb der Erkrankung bei Patienten mit SSc-ILD erhobenen Daten der FVC bilden eine konsistente Verknüpfung von FVC und einer krankheitsbedingten Sterblichkeit ab. Variationen in den Details zum Fibrosegrad und FVC-Abnahme sind zu beobachten, unter Berücksichtigung der Tatsache einer sehr seltenen und heterogenen Erkrankung jedoch nachvollziehbar.

Zusammengenommen zeigt sich neben dem etablierten Surrogatparameter der FVC im Anwendungsgebiet der IPF, dass die oben berichteten Analysen die Patientenrelevanz der FVC als Surrogat für Mortalität im Anwendungsgebiet SSc-ILD nahelegen.

Weitere Sicherheit, dass es sich im Anwendungsgebiet SSc-ILD bei der FVC um ein valides Surrogat für Mortalität handelt, könnte durch einen Nachweis der Validität mit Hilfe des vom IQWiG vorgeschlagenen korrelationsbasierten Verfahrens oder des Surrogate Threshold Effect (STE)-Konzepts erreicht werden (IQWiG, 2011). Im Folgenden wird daher anhand einer systematischen Recherche nach relevanten Studien im Anwendungsgebiet geprüft, ob ausreichend geeignete Studien vorliegen.

Kriterien für den Einschluss von Studien

Tabelle 4-112 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Recherche zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität zusammen.

Tabelle 4-112: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit SSC-ILD	Patienten mit ausschließlich abweichenden Erkrankungen Kinder und Jugendliche <18 Jahre	A1
Intervention	Behandlung mit Nintedanib oder Pirfenidon in mindestens einem Studienarm	Studien ohne Behandlung mit Nintedanib oder Pirfenidon	A2
Komparator	Mindestens ein Studienarm ohne Gabe der jeweils untersuchten antifibrotischen Intervention (z. B. mit Gabe von Placebo, BSC, oder einer anderweitigen Therapie etc.)	In allen Studienarmen wird die jeweilige antifibrotische Therapie verabreicht, sodass keine Rückschlüsse auf den Behandlungseffekt der antifibrotischen Therapie gezogen werden können	A3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (als HR oder RR) • Angaben, die eine Berechnung des RR zum Gesamtüberleben zulassen • MWD der FVC oder VC als Veränderung zum Ausgangswert oder Rate of decline zwischen den Behandlungsarmen • FVC oder VC (als Veränderung zum Ausgangswert oder Rate of decline) • Angaben zur FVC oder VC, die eine Berechnung der Veränderung zum Ausgangswert zulassen 	Keiner der genannten Endpunkte wird berichtet	A4
Studientyp	RCT oder Meta-Analysen basierend auf RCT	Nicht-randomisierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien etc.)	A5
Studiendauer	Studien mit einer Behandlungsdauer von ≥24 Wochen	Studien mit einer Behandlungsdauer von <24 Wochen	A6

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts) Mehrfachpublikationen Studienregistereinträge oder Studienergebnis-datenbankeinträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7
FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); VC: Vitalkapazität			

Patientenpopulation

Berücksichtigt wurden Studien, die erwachsene Patienten mit SSc-ILD einschließen. Grundsätzlich müssen dabei mindestens 80% der untersuchten Patientenpopulation den hier dargelegten Patientencharakteristika entsprechen.

Intervention

Nintedanib ist ein stark antifibrotisch wirksames Arzneimittel mit Zulassung zur Therapie der SSc-ILD, IPF und anderen chronischen PF-ILD (vgl. Modul 2). Eingeschlossen wurden demnach Studien, in welchen eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nintedanib in mindestens einem der Studienarme verabreicht wurde. Ebenfalls berücksichtigt wurden Studien mit dem Wirkstoff Pirfenidon. Die Hinzunahme von Pirfenidon begründet sich dabei in der ebenfalls antifibrotischen Wirkungsweise.

Bei Vorliegen mehrerer Arme mit Gabe eines antifibrotischen Wirkstoffes innerhalb einer Studie, wurden jeweils diejenigen Arme zur Bewertung der FVC als Surrogatendpunkt herangezogen, deren Dosierung im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext die höhere Relevanz haben.

Komparator

Es werden Studien als relevant angesehen, die Rückschlüsse auf den Behandlungseffekt der eingesetzten antifibrotischen Therapie zulassen. Dies umfasst z. B. Studien, die einen Vergleich einer antifibrotischen Therapie gegenüber BSC, Placebo oder einer anderweitigen Therapie ermöglichen. Studien, in welchen die untersuchte antifibrotische Therapie allen Studienarmen gegeben wurde, werden nicht berücksichtigt.

Endpunkte

Eingeschlossen wurden Studien, in welchen die Endpunkte *Veränderung der FVC* (als MWD zwischen den Behandlungsarmen, der jeweiligen Veränderung zum Ausgangswert oder in Form von Angaben, die eine entsprechende Berechnung zulassen) sowie *Gesamtüberleben* (in Form eines HR, RR oder von Angaben, die eine Berechnung des RR zulassen) berichtet werden. Im Zuge der Literaturrecherche wurden dabei zunächst auch Publikationen berücksichtigt, in welchen nur einer der beiden Endpunkte berichtet wird. Wurden Angaben zum jeweils fehlenden Endpunkt in einer anderen Publikation berichtet, wurde die Studie eingeschlossen, andernfalls wurde die Publikation bzw. Studie ausgeschlossen.

Studientyp und Studiendauer

Eingeschlossen wurden RCT

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen geplant und durchgeführt werden, mit dem geringsten Verzerrungspotenzial behaftet.

Die SSc-ILD ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, welche einer entsprechend langfristig angelegten Therapie bedarf. Um Aussagen zu langfristigen Effekten über nutzenbewertungs-relevante Endpunkte treffen zu können, ist daher eine gewisse Mindeststudiendauer vorzusetzen.

In zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet chronisch progredient verlaufender ILD wurden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen und vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beschluss berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a; IQWiG, 2019).

Eingeschlossen wurden entsprechend RCT mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

Als weitere Ebene, um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, wurden zudem Meta-Analysen auf Basis von RCT eingeschlossen und darin berichtete relevante RCT in den Studienpool aufgenommen.

Publikationstyp

Es wurden Vollpublikationen, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern berücksichtigt. Andere Publikationstypen, wie z. B. Konferenzabstracts oder Reviews, werden als nicht ausreichend zur Bewertung einer Studie angesehen und wurden entsprechend ausgeschlossen.

Bibliografische Literaturrecherche

Ziel der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist es Studien zu identifizieren, mit Hilfe derer durch korrelationsbasierte Methodik oder anhand eines Ansatzes über den Surrogate Threshold Effect (STE), der Nachweis geführt werden kann, dass die FVC im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein valides Surrogat für Mortalität angesehen werden kann.

Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für die Suche wurde die Plattform Ovid verwendet. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 18.05.2020 durchgeführt und ergab insgesamt 1.883 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten (466 Treffer) verblieben 1.417 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Tabelle 4-112 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 1.392 Publikationen als nicht relevant bewertet, die verbliebenen 25 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Auf Volltext-Ebene wurden 21 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen Tabelle 4-115, drei wurden als relevant bewertet. Diesen liegen zwei Studien zugrunde (Abbildung 41).

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 dokumentiert und die ausgeschlossenen Volltexte sind im Anhang 4-C4 aufgelistet.

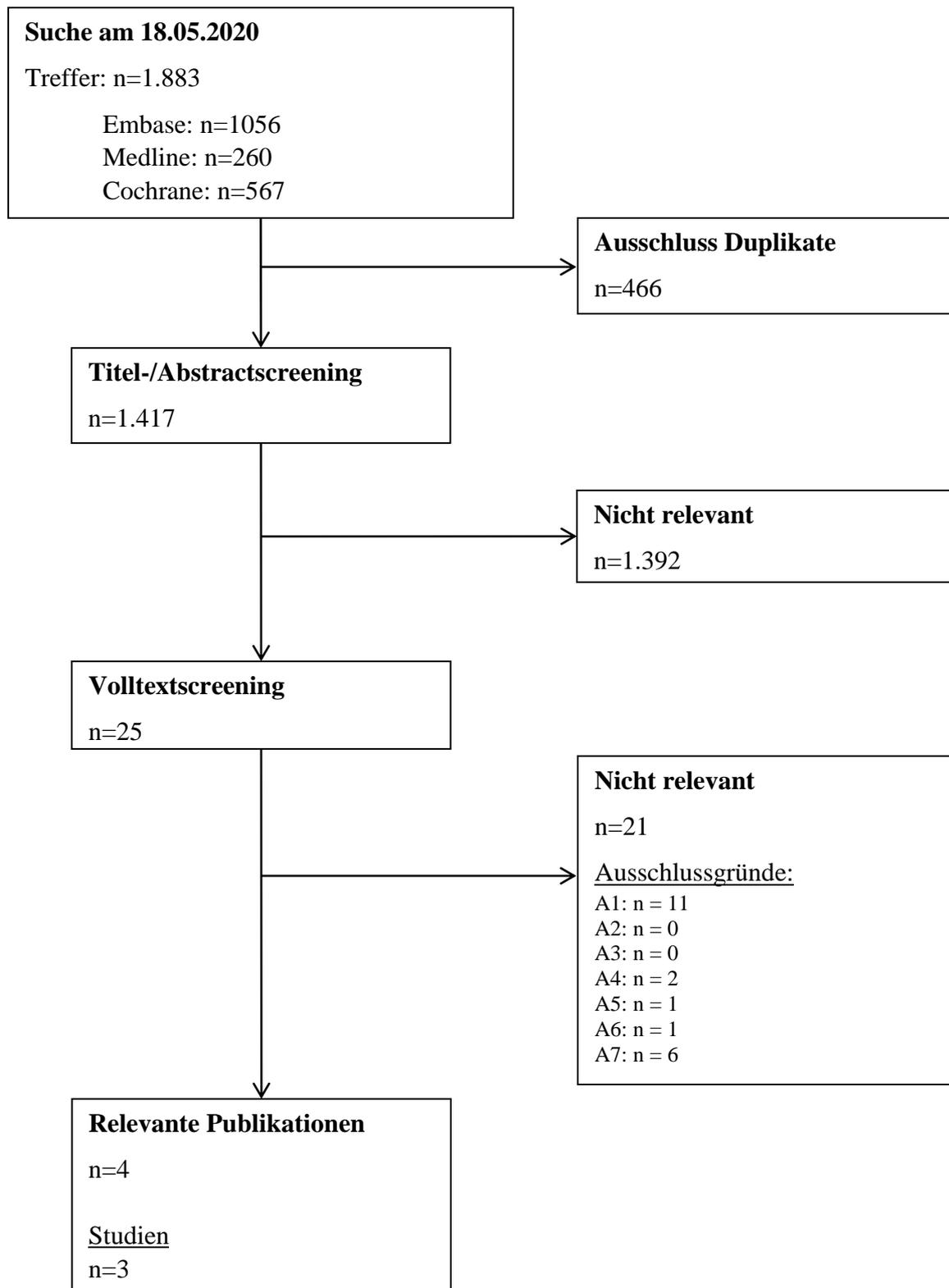


Abbildung 41: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

Publikationen zu Studien, die im Zuge der Literaturrecherche identifiziert und als relevant bewertet wurden, werden zusammen mit den in der Studienregistersuche identifizierten relevanten Studien in Tabelle 4-113 dargestellt.

Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Zur Identifikation relevanter Studien zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität wurden folgende Register durchsucht:

- ClinicalTrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dokumentiert. Alle auf Basis der Registersuche als relevant bewerteten Studien werden zusammen mit den in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten relevanten Studien in Tabelle 4-113 dargestellt. Registereinträge zu Studien, die als nicht relevant bewertet wurden, sind in Tabelle 4-118 dargestellt.

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

- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
- Suchportal der EMA

Der Informationsstand bezieht sich auf den 18.05.2020.

Die Suche nach relevanten Studien im AMIS und im Suchportal der EMA ergab keine zusätzliche Information zu den relevanten Studien, welche für die Surrogatvalidierung herangezogen werden konnte.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Suche nach relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA mittels der NCT-Nummer (falls vorhanden, ansonsten anhand des Studiennamens) ergab keine zusätzliche Information zu den relevanten Studien, welche für die Surrogatvalidierung herangezogen werden konnte.

Resultierender Studienpool

Tabelle 4-113: Studienpool – relevante RCT für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

Studie	Register-einträge (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])
SENSCIS (1199.214)	ja ClinicalTrials.gov (NCT02597933)	ja (Distler et al., 2019) (Kuwana et al., 2020)

	(ClinicalTrials.gov, 2019b) EU-CTR (2015-000392-28) (EU Clinical Trials Register, 2019a) WHO-ICTRP (EUCTR2015- 000392-28-NL) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019a) WHO-ICTRP (EUCTR2015-000392-28-GB) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019c) WHO-ICTRP (EUCTR2015-000392-28-IE) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019d) WHO-ICTRP (CTRI/2016/02/006617) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019b)	(ClinicalTrials.gov, 2019a) (EU Clinical Trials Register, 2019b)
Acharya et al	nein	(Acharya et al., 2020)
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Wie in Tabelle 4-113 dargestellt, liegen mit der Studie SENSICIS und der Studie von Acharya et al. nur zwei RCT im Anwendungsgebiet SSc-ILD vor, zu welchen Ergebnisse verfügbar sind, die zum Nachweis der Validität der FVC als Surrogat herangezogen werden könnten. Für die vom IQWiG empfohlenen Verfahren ist dies nicht ausreichend (IQWiG, 2011): Für das korrelationsbasierte Verfahren sind mindestens vier Studien notwendig, um ein KI für den Korrelationskoeffizienten r berechnen zu können und für einen Nachweis über das STE-Konzept werden mindestens drei Studien benötigt, um eine Metaregression durchführen zu können. Ein Nachweis der Validität nach der vom IQWiG empfohlenen Vorgehensweise ist daher aufgrund der zu geringen Anzahl an verfügbaren Studien nicht möglich. Letzterer Umstand ist dabei eine Folge der Seltenheit der Erkrankung.

Aufgrund der oben in Abschnitt 4.5.4 dargestellten zahlreichen Analysen, die den starken Zusammenhang zwischen der FVC-Abnahme und einer erhöhten Mortalität für Patienten im Anwendungsgebiet der SSc-LD aufzeigen, liegt dennoch ausreichend Evidenz vor, um die FVC als valides Surrogat zu bewerten und den Endpunkt als patientenrelevant zu betrachten.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Acharya, N., Sharma, S. K., Mishra, D., Dhooria, S., Dhir, V. & Jain, S. 2020. Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease—a randomised controlled trial. *Rheumatol Int*, 40(5), 703-10.
2. Adler, S., Huscher, D., Siegert, E., Allamore, Y., Czirjak, L., DelGaldo, F., et al 2018. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease - individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther*, 20(1), 17.
3. Amjadi, S., Maranian, P., Furst, D. E., Clements, P. J., Wong, W. K., Postlethwaite, A. E., et al 2009. Course of the modified Rodnan skin thickness score in systemic sclerosis clinical trials: analysis of three large multicenter, double-blind, randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*, 60(8), 2490-8.
4. Andrade, F. M., Oliveira, A. D. & Lopes, A. J. 2019. Ventilation distribution as a contributor to the functional exercise capacity in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease without pulmonary hypertension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52.
5. Baron, M., Sutton, E., Hudson, M., Thombs, B., Markland, J., Pope, J., et al 2008. The relationship of dyspnoea to function and quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 67(5), 644-50.
6. Behr, J., Bonella, F., Bonnet, R., Gläser, S., Grohé, C., Günther, A., et al 2015. Positionspapier zur Bedeutung der forcierten Vitalkapazität für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF). *Pneumologie*, 69(08), 455-8.
7. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2018. Studienprotokoll 1199.214 (Phase-III Studie).
8. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2019. Studienbericht 1199.214 (Phase-III Studie).
9. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020a. Fachinformation Ofev®.
10. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020b. Weitere Analysen Studie 1199.214.
11. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. 2019. Arthritis Advisory Committee Briefing Materials - Nintedanib Soft Capsules, Indication: Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.
12. Bragazzi, N. L., Watad, A., Gizunterman, A., McGonagle, D., Mahagna, H., Comaneshter, D., et al 2019. The burden of depression in systemic sclerosis patients: a nationwide population-based study. *J Affect Disord*, 243, 427-31.
13. Brazier, J., Jones, N. & Kind, P. 1993. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res*, 2(3), 169-80.
14. Bruce, B. & Fries, J. F. 2003. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol*, 30(1), 167-78.
15. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) - Zuletzt geändert durch Art. 3 G v.

- 4.5.2017 I 1050. BGBl. I S. 2324. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> [Zugriff am: 04.06.2020]
16. Cappelli, S., Bellando Randone, S., Camiciottoli, G., De Paulis, A., Guiducci, S. & Matucci-Cerinic, M. 2015. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *European Respiratory Review*, 24(137), 411-9.
 17. Caron, M., Hoa, S., Hudson, M., Schwartzman, K. & Steele, R. 2018. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*, 27(148).
 18. Carvajalino, S., Reigada, C., Johnson, M. J., Dzingina, M. & Bajwah, S. 2018. Symptom prevalence of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*, 18(1), 78.
 19. Choi, S. W., Victorson, D. E., Yount, S., Anton, S. & Cella, D. 2011. Development of a conceptual framework and calibrated item banks to measure patient-reported dyspnea severity and related functional limitations. *Value Health*, 14(2), 291-306.
 20. ClinicalTrials.gov. 2019a. Study Results: A Trial to Compare Nintedanib With Placebo for Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis (NCT02597933). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02597933> [Zugriff am: 04.06.2020]
 21. ClinicalTrials.gov. 2019b. A Trial to Compare Nintedanib With Placebo for Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis (NCT02597933). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597933> [Zugriff am: 04.06.2020]
 22. Cole, J. C., Khanna, D., Clements, P. J., Seibold, J. R., Tashkin, D. P., Paulus, H. E., et al 2006. Single-factor scoring validation for the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) in patients with systemic sclerosis and comparison with early rheumatoid arthritis patients. *Qual Life Res*, 15(8), 1383-94.
 23. Collard, H. R., Loyd, J. E., King, T. E., Jr. & Lancaster, L. H. 2007. Current diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: a survey of academic physicians. *Respir Med*, 101(9), 2011-6.
 24. Criée, C. P., Baur, X., Berdel, D., Bösch, D., Gappa, M., Haidl, P., et al 2015. Leitlinie zur Spirometrie. *Pneumologie*, 69(03), 147-64.
 25. de Boer, A., van Lanschott, J., Stalmeier, P., van Sandick, J., Hulscher, J., de Haes, J., et al 2004. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res*, 2(12), 311-20.
 26. Denton, C. P. & Khanna, D. 2017. Systemic sclerosis. *Lancet*, 390(10103), 1685-99.
 27. Distler, O., Highland, K. B., Gahlemann, M., Azuma, A., Fischer, A., Mayes, M. D., et al 2019. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*, 380(26), 2518-28.
 28. du Bois, R. M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Kartashov, A., et al 2011. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*, 184(12), 1382-9.
 29. EU Clinical Trials Register. 2019a. A double blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating efficacy and safety of oral nintedanib treatment for at least 52 weeks in patients with Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) (2015-000392-28). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000392-28/DE> [Zugriff am: 10.06.2020]
 30. EU Clinical Trials Register. 2019b. Study Results: A double blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating efficacy and safety of oral nintedanib treatment for

- at least 52 weeks in patients with Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) (2015-000392-28). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000392-28> [Zugriff am: 07.05.2020]
31. European Commission (EC). 2015. Note to the Members of the Standing Committee on Medicinal Products for Human Use/Standing Committee on Veterinary Medicinal Products - Adoption of Commission Implementing Decision granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Ofev - Nintedanib", an orphan medicinal product for human use.
 32. European Medicines Agency 2020. European Public Assessment Report - Ofev.
 33. FACIT 2015. FACIT-Dyspnea Scale Short Form Scoring Guideline.
 34. Flaherty, K. R., Mumford, J. A., Murray, S., Kazerooni, E. A., Gross, B. H., Colby, T. V., et al 2003. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 168(5), 543-8.
 35. Fries, J. F., Spitz, P., Kraines, R. G. & Holman, H. R. 1980. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*, 23(2), 137-45.
 36. Fries, J. F., Spitz, P. W. & Young, D. Y. 1982. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol*, 9(5), 789-93.
 37. Furukawa, T., Taniguchi, H., Ando, M., Kondoh, Y., Kataoka, K., Nishiyama, O., et al 2017. The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF. *Respir Res*, 18(1), 18.
 38. Gazi, H., Pope, J. E., Clements, P., Medsger, T. A., Martin, R. W., Merkel, P. A., et al 2007. Outcome measurements in scleroderma: results from a delphi exercise. *J Rheumatol*, 34(3), 501-9.
 39. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. Beratungsanforderung 2014-B-048, Niederschrift vom 08.10.
 40. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Beratungsanforderung 2016-B-049, Niederschrift vom 24.08.
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_BAnz.pdf [Zugriff am: 04.06.2020]
 42. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3221/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_BAnz.pdf [Zugriff am: 04.06.2020]
 43. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450.pdf [Zugriff am: 04.06.2020]

44. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf [Zugriff am: 04.06.2020]
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 14. Januar. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO_2019-09-19_iK-2020-01-14.pdf [Zugriff am: 04.06.2020]
46. Goh, N. S., Desai, S. R., Veeraraghavan, S., Hansell, D. M., Copley, S. J., Maher, T. M., et al 2008. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis - A Simple Staging System. *AJRCCM*, 177(11), 1248-54.
47. Goh, N. S., Hoyles, R. K., Denton, C. P., Hansell, D. M., Renzoni, E. A., Maher, T. M., et al 2017. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*, 69(8), 1670-8.
48. Gualtierotti, R., Ingegnoli, F., Scalone, L., Cortesi, P., Bruschi, E., Gerosa, M., et al 2016. Feasibility, acceptability and construct validity of EQ-5D in systemic sclerosis. *Swiss Med Wkly*, 146, w14394.
49. Guler, S. A., Winstone, T. A., Murphy, D., Hague, C., Soon, J., Sulaiman, N., et al 2018. Does Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease Burn Out? Specific Phenotypes of Disease Progression. *Ann Am Thorac Soc*, 15(12), 1427-33.
50. Hinchcliff, M., Beaumont, J. L., Thavarajah, K., Varga, J., Chung, A., Podluszky, S., et al 2011. Validity of two new patient-reported outcome measures in systemic sclerosis: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-item Health Profile and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea short form. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63(11), 1620-8.
51. Hinchcliff, M. E., Beaumont, J. L., Carns, M. A., Podluszky, S., Thavarajah, K., Varga, J., et al 2015. Longitudinal evaluation of PROMIS-29 and FACIT-dyspnea short forms in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 42(1), 64-72.
52. Hoffmann-Vold, A.-M., Midtvedt, O., Garen, T., Lund, M., Aalokken, T. M., Gran, J. T., et al 2014. Moderate Decline in Forced Vital Capacity is Associated with a Poor Outcome in Systemic Sclerosis Patients. *ACR Meeting Abstracts - 2014 ACR/ARHP Annual Meeting*, Abstract Number 724.
53. Hoffmann-Vold, A.-M., Maher, T. M., Philpot, E. E., Ashrafzadeh, A., Barake, R., Barsotti, S., et al 2020. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *The Lancet Rheumatology*, 2(2), e71-e83.
54. Hoffmann-Vold, A. M., Fretheim, H., Halse, A. K., Seip, M., Bitter, H., Wallenius, M., et al 2019. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*.
55. Hunzelmann, N. 2013. Systemische Sklerodermie. *Hautarzt*, 64(4), 299-312.
56. Hunzelmann N., K. T. 2017. Sklerodermie. In: Plewig G., R. T., Kaufmann R., Hertl M., (Hrsg.) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Reference Medizin.

57. International Conference on Harmonisation. 1996. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf [Zugriff am: 04.06.2020]
58. IQWiG. 2011. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80, Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report version 1.1. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Zugriff am: 04.06.2020]
59. IQWiG. 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff am: 04.06.2020]
60. IQWiG. 2019. IQWiG-Berichte - Nr. 790 - Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3051/2019-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib-D-450.pdf [Zugriff am: 04.06.2020]
61. Jaeger, V. K., Distler, O., Maurer, B., Czirjak, L., Lorand, V., Valentini, G., et al 2018. Functional disability and its predictors in systemic sclerosis: a study from the DeSSciper project within the EUSTAR group. *Rheumatology (Oxford)*, 57(3), 441-50.
62. Jegal, Y., Kim, D. S., Shim, T. S., Lim, C. M., Do Lee, S., Koh, Y., et al 2005. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(6), 639-44.
63. Johnson, S. R., Hawker, G. A. & Davis, A. M. 2005. The health assessment questionnaire disability index and scleroderma health assessment questionnaire in scleroderma trials: an evaluation of their measurement properties. *Arthritis Rheum*, 53(2), 256-62.
64. Jones, P. W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M. & Littlejohns, P. 1992. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*, 145(6), 1321-7.
65. Jones, P. W., Donohue, J. F., Nedelman, J., Pascoe, S., Pinault, G. & Lassen, C. 2011. Correlating changes in lung function with patient outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis. *Respir Res*, 12, 161.
66. Jones, P. W. 2014. Estimation and application of the minimum clinically important difference in COPD. *Lancet Respir Med*, 2(3), 167-9.
67. Kafaja, S., Clements, P. J., Wilhalme, H., Tseng, C. H., Furst, D. E., Kim, G. H., et al 2018. Reliability and minimal clinically important differences of forced vital capacity: Results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II). *Am J Respir Crit Care Med*, 197(5), 644-52.
68. Khanna, D., Furst, D. E., Hays, R. D., Park, G. S., Wong, W. K., Seibold, J. R., et al 2006. Minimally important difference in diffuse systemic sclerosis: results from the D-penicillamine study. *Ann Rheum Dis*, 65(10), 1325-9.
69. Khanna, D., Distler, O., Avouac, J., Behrens, F., Clements, P. J., Denton, C., et al 2009. Measures of response in clinical trials of systemic sclerosis: the Combined Response Index for Systemic Sclerosis (CRISS) and Outcome Measures in Pulmonary Arterial Hypertension related to Systemic Sclerosis (EPOSS). *J Rheumatol*, 36(10), 2356-61.

70. Khanna, D., Seibold, J. R., Wells, A., Distler, O., Allanore, Y., Denton, C., et al 2010. Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Lessons from Clinical Trials, Outcome Measures, and Future Study Design. *Curr Rheumatol Rev*, 6(2), 138-44.
71. Khanna, D., Berrocal, V. J., Giannini, E. H., Seibold, J. R., Merkel, P. A., Mayes, M. D., et al 2016. The American College of Rheumatology Provisional Composite Response Index for Clinical Trials in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*, 68(2), 299-311.
72. Khanna, D., Furst, D. E., Clements, P. J., Allanore, Y., Baron, M., Czirjak, L., et al 2017. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*, 2(1), 11-8.
73. Khanna, D., Clements, P. J., Volkman, E. R., Wilhalme, H., Tseng, C. H., Furst, D. E., et al 2019. Minimal Clinically Important Differences for the Modified Rodnan Skin Score: Results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II). *Arthritis Res Ther*, 21(1), 23.
74. Kuwana, M., Ogura, T., Makino, S., Homma, S., Kondoh, Y., Saito, A., et al 2020. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Modern rheumatology*, 1-10.
75. Lari M., S., Mirfaeizi, S. Z., Shariati, Z., Attaran, D., Salehi, M. & Rezazadeh, M. 2014. The Assessment of Health-Related Quality of Life in Scleroderma-Interstitial Lung Disease. *Journal of Cardio-Thoracic Medicine*, 2(2), 152-7.
76. Latsi, P. I., du Bois, R. M., Nicholson, A. G., Colby, T. V., Bisirtzoglou, D., Nikolakopoulou, A., et al 2003. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*, 168(5), 531-7.
77. Lumetti, F., Barone, L., Alfieri, C., Silva, M., Serra, V., Delsante, G., et al 2015. Quality of life and functional disability in patients with interstitial lung disease related to Systemic Sclerosis. *Acta Biomed*, 86(2), 142-8.
78. Mayes, M. D. 2003. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*, 29(2), 239-54.
79. Mayes, M. D., Lacey, J. V., Jr., Beebe-Dimmer, J., Gillespie, B. W., Cooper, B., Laing, T. J., et al 2003. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*, 48(8), 2246-55.
80. Merkel, P. A., Clements, P. J., Reveille, J. D., Suarez-Almazor, M. E., Valentini, G., Furst, D. E., et al 2003. Current status of outcome measure development for clinical trials in systemic sclerosis. Report from OMERACT 6. *J Rheumatol*, 30(7), 1630-47.
81. Miller, M. R., Crapo, R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., et al 2005. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*, 26(1), 153-61.
82. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gotzsche, P. C., Devereaux, P. J., et al 2010. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c869.
83. Molgat-Seon, Y., Schaeffer, M. R., Ryerson, C. J. & Guenette, J. A. 2019. Exercise Pathophysiology in Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med*, 40(2), 405-20.
84. Nagaraja, V., Spino, C., Bush, E., Tsou, P. S., Domsic, R. T., Lafyatis, R., et al 2019. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the efficacy and safety of riociguat in systemic sclerosis-associated digital ulcers. *Arthritis Res Ther*, 21(1), 202.
85. Peytrignet, S., Denton, C. P., Lunt, M., Hesselstrand, R., Mouthon, L., Silman, A., et al 2018. Disability, fatigue, pain and their associates in early diffuse cutaneous

- systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study. *Rheumatology (Oxford)*, 57(2), 370-81.
86. Pickard, A. S., Wilke, C., Jung, E., Patel, S., Stavem, K. & Lee, T. A. 2008. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respir Med*, 102(4), 519-36.
87. Pope, J. 2011. Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated global assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 Suppl 11, S98-111.
88. Rabin, R. & de Charro, F. 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*, 33(5), 337-43.
89. Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lee, J. S., Wolters, P. J., Koth, L. L., Ley, B., et al 2012. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*, 67(5), 407-11.
90. Riemekasten, G. 2019. Fortschritte bei der Systemischen Sklerose. *Dtsch Med Wochenschr*, 144(3), 189-93.
91. Ross, L., Stevens, W., Wilson, M., Strickland, G., Walker, J., Sahhar, J., et al 2019. Can patient-reported symptoms be used to measure disease activity in systemic sclerosis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*.
92. Rubio-Rivas, M., Royo, C., Simeon, C. P., Corbella, X. & Fonollosa, V. 2014. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 44(2), 208-19.
93. Saketkoo, L. A., Mittoo, S., Huscher, D., Khanna, D., Dellaripa, P. F., Distler, O., et al 2014. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. *Thorax*, 69(5), 428-36.
94. Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D. & Group, C. 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c332.
95. Sekhon, S., Pope, J., Canadian Scleroderma Research, G. & Baron, M. 2010. The minimally important difference in clinical practice for patient-centered outcomes including health assessment questionnaire, fatigue, pain, sleep, global visual analog scale, and SF-36 in scleroderma. *J Rheumatol*, 37(3), 591-8.
96. Shand, L., Lunt, M., Nihtyanova, S., Hoseini, M., Silman, A., Black, C. M., et al 2007. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum*, 56(7), 2422-31.
97. Silver, K. C. & Silver, R. M. 2015. Management of Systemic-Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Rheum Dis Clin North Am*, 41(3), 439-57.
98. Singh, D., Parihar, A. K., Patel, S., Srivastava, S., Diwan, P. & Singh, M. R. 2019. Scleroderma: An insight into causes, pathogenesis and treatment strategies. *Pathophysiology*, 26(2), 103-14.
99. Sobanski, V., de Vries-Bouwstra, J., Hoffmann-Vold, A., Huscher, D., Alves, M., Matucci-Cerinic, M., et al 2018. Association of Short-Term Longitudinal Changes in

- Clinical and Physiologic Variables with Overall Survival in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD); presented at the 2018 ACR/ARHP Annual Meeting. *Arthritis Rheumatol.*, 70(suppl 10).
100. Steen, V. D. & Medsger, T. A., Jr. 1997. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum*, 40(11), 1984-91.
 101. Steen, V. D. & Medsger, T. A., Jr. 2001. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*, 44(12), 2828-35.
 102. Steen, V. D. & Medsger, T. A. 2007. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*, 66(7), 940-4.
 103. Swigris, J. J., Brown, K. K., Behr, J., du Bois, R. M., King, T. E., Raghu, G., et al 2010. The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF. *Respir Med*, 104(2), 296-304.
 104. Swigris, J. J., Esser, D., Conoscenti, C. S. & Brown, K. K. 2014. The psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a literature review. *Health Qual Life Outcomes*, 12, 124.
 105. Swigris, J. J., Wilson, H., Esser, D., Conoscenti, C. S., Stansen, W., Kline Leidy, N., et al 2018. Psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS trials. *BMJ Open Respir Res*, 5(1), e000278.
 106. Tyndall, A. J., Bannert, B., Vonk, M., Airo, P., Cozzi, F., Carreira, P. E., et al 2010. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*, 69(10), 1809-15.
 107. van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., et al 2013. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 65(11), 2737-47.
 108. Varga, J., Wigley, F. M. & Denton, C. P. 2017. Introduction to Section VIII: Management and Outcome Assessment. In: Varga, J., Denton, C. P., Wigley, F. M., Allanore, Y. & Kuwana, M. (Hrsg.) *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. Cham: Springer International Publishing.
 109. Volkman, E. R., Tashkin, D. P., Sim, M., Li, N., Goldmuntz, E., Keyes-Elstein, L., et al 2019. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis*, 78(1), 122-30.
 110. Walker, U. A., Tyndall, A., Czirjak, L., Denton, C., Farge-Bancel, D., Kowal-Bielecka, O., et al 2007. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*, 66(6), 754-63.
 111. Wallace, B., Kafaja, S., Furst, D. E., Berrocal, V. J., Merkel, P. A., Seibold, J. R., et al 2015. Reliability, validity and responsiveness to change of the Saint George's Respiratory Questionnaire in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 54(8), 1369-79.
 112. Wells, A. U., Behr, J. & Silver, R. 2008. Outcome measures in the lung. *Rheumatology*(47), v48–v50.

113. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94(4), 451-5.
114. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2019a. A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis (EUCTR2015-000392-28-NL). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000392-28-NL> [Zugriff am: 04.06.2020]
115. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2019b. A Trial to Compare Nintedanib With Placebo for Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis (CTRI/2016/02/006617). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/02/006617> [Zugriff am: 04.06.2020]
116. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2019c. A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis (EUCTR2015-000392-28-GB). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000392-28-GB> [Zugriff am: 04.03.2020]
117. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2019d. A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis (EUCTR2015-000392-28-IE). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000392-28-IE> [Zugriff am: 04.06.2020]
118. Xanthouli, P., Hermann, W., Hunzelmann, N. & Kreuter, M. 2018. Sklerodermie-assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen. *Der Pneumologe*, 6/2018.
119. Yount, S. E., Choi, S. W., Victorson, D., Ruo, B., Cella, D., Anton, S., et al 2011. Brief, valid measures of dyspnea and related functional limitations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Value Health*, 14(2), 307-15.
120. Zappala, C. J., Latsi, P. I., Nicholson, A. G., Colby, T. V., Cramer, D., Renzoni, E. A., et al 2010. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 35(4), 830-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic + Embase 1947 to 2020 June 01	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.06.2020	
Zeitsegment	1947 bis 01.06.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al., 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp interstitial lung disease/	85551
2	exp interstitial pneumonia/	16537
3	exp lung fibrosis/	84367
4	exp fibrosing alveolitis/	25169
5	(interstiti* pneumo* or UIP* or NSIP* or ILD* or interstiti* lung* or diffus* parenchym* or DPLD* or DLD* or diffuse* lung* disease* or pulmon* fibros* or lung* fibros* or fibros* lung* or interstiti* fibros* or alveolitis* or fILD*).mp.	119786
6	exp Systemic sclerosis/	31639
7	exp Scleroderma/	49151
8	exp syndrome CREST/	997
9	(s?lero* or ssc* or lssc* or lcssc* or l-ssc* or lc-ssc* or dssc* or dcssc* or d-ssc* or dc-ssc* or CREST* or pss* or SSc-ILD* or SScILD*).mp.	458375
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	605715
11	exp nintedanib/	2940
12	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	241
13	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	3301
14	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).rn.	2676
15	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	0
16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	3466
17	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1818402
18	10 and 16 and 17	487

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to June 01, 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.06.2020	
Zeitsegment	1946 bis 01.06.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Diseases, Interstitial/	55515
2	exp Pulmonary Fibrosis/	23309
3	(interstiti* pneumo* or UIP* or NSIP* or ILD* or interstiti* lung* or diffus* parenchym* or DPLD* or DLD* or diffuse* lung* disease* or pulmon* fibros* or lung* fibros* or fibros* lung* or interstiti* fibros* or alveolitis* or fILD*).mp.	62195
4	exp Sclerosis/	8763
5	exp Scleroderma, Systemic/	20451
6	exp Scleroderma, Diffuse/	966
7	exp Scleroderma, Limited/	752
8	exp CREST Syndrome/	365
9	(s?lero* or ssc* or lssc* or lcssc* or l-ssc* or lc-ssc* or dscc* or descc* or d-ssc* or dc-ssc* or CREST* or pss* or SSc-ILD* or SScILD*).mp.	276653
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	375774
11	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	927
12	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	54
13	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	1
14	11 or 12 or 13	966
15	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	937377
16	10 and 14 and 15	128

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2020)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.06.2020	
Zeitsegment	Bis April 2020	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Pulmonary Fibrosis/	505
2	exp Lung Diseases, Interstitial/	771
3	(interstiti* pneumo* or UIP* or NSIP* or ILD* or interstiti* lung* or diffus* parenchym* or DPLD* or DLD* or diffuse* lung* disease* or pulmon* fibros* or lung* fibros* or fibros* lung* or interstiti* fibros* or alveolitis* or fILD*).mp.	3701
4	exp Sclerosis/	1288
5	exp Scleroderma, Systemic/	535
6	exp Scleroderma, Diffuse/	205
7	exp Scleroderma, Limited/	16
8	exp CREST Syndrome/	3
9	(s?lero* or ssc* or lssc* or lcssc* or l-ssc* or lc-ssc* or dssc* or dcssc* or d-ssc* or dc-ssc* or CREST* or pss* or SSc-ILD* or SScILD*).mp.	21600
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	25187
11	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	527
12	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	21
13	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	16
14	11 or 12 or 13	538
15	10 and 14	277

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die in diesem Abschnitt dargestellten Suchen wurden durchgeführt, um relevante RCT zum Nachweis der FVC als Surrogat für Mortalität zu identifizieren.

Datenbankname	Embase Classic + Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.05.2020	
Zeitsegment	1947 bis 15. Mai 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al., 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp interstitial lung disease/	85344
2	exp interstitial pneumonia/	16489
3	exp lung fibrosis/	84166
4	exp fibrosing alveolitis/	25055
5	((pulmonary* or lung*) adj3 fibros*).mp.	60927
6	((pulmonary* or lung*) adj3 reticulation*).mp.	50
7	(Hamman* adj3 Rich* adj3 Syndrom*).mp.	346
8	(interstiti* pneumo* or UIP* or NSIP* or iNSIP* or ILD* or interstiti* lung* or diffus* parenchym* or DPLD* or DLD* or diffuse* lung* disease* or pulmon* fibros* or lung* fibros* or fibros* lung* or interstiti* fibros* or alveolitis* or fILD* or DILD* or IIP* or DIP* or LIP* or AIP* or PPL* or IPAF* or uILD* or PF ILD* or PF-ILD* or PFILD*).mp.	2563337
9	(noninfect* pneumoni* or non-infect* pneumoni* or non infect* pneumoni*).mp.	142
10	exp rheumatoid arthritis/	220706
11	exp polyarthritis/	9352
12	(polyarthr* or poly* arthrit* or rheumat* arthr* or Arthr*deformans* or Beauvais* disease* or rheumarthr* or rheumatic* disease* or RA-ILD* or RAILD*).mp.	288572
13	exp allergic pneumonitis/	12134
14	exp lung alveolitis/	27455
15	(hypersens* adj3 pneumoni*).mp.	4404
16	(HP* or Hypersens* pneumoni* or Allergic* alveolitis* or CHP* or Bagpipe* lung* or Extrinsic* allergic* alveolitis* or extrinsic* alveolar* alveolitis* or allergic* pneumoni* or Farmer* Lung* or Bird* Breeder* Lung* or Bird* fancier* lung* or Pigeon* breeder* lung* or Poultry* worker* lung* or Bagassosis* or Cheese* washer* lung* or Chemical* worker* lung* or Coffee* worker* lung* or Compost* lung* or Detergent* worker* disease* or Hot* tub* lung* or Humidifier* lung* or Laboratory* worker* lung* or Lycoperdonosis* or Malt* worker* lung* or Maple* bark* disease* or maple* bark* stripper* lung* or ventilation* pneumonitis* or Miller* lung* or Mushroom* worker* lung* or Peat* moss* worker* lung* or Pituitary* snuff* taker* lung* or Potato* peeler* lung* or Sauna* worker* lung* or Sequoiosis* or Suberosis* or Thatched* roof* disease* or Tobacco* worker* lung* or Trombone* Player* lung* or Brass* Player* Lung* or Well* emptier* lung* or	529055

	Wine* grower* lung* or Woodworker* lung* or Silicos* or Aluminosis* or Aluminium* lung* or Asbestos* or Miner* phthisis* or Grinder* asthma* or Bauxite* fibro* or Berylliosis* or Chronic* beryllium* disease* or Byssinosis* or Silicosiderosis* or siderosis* or anthracosilicosis* or silicotuberculosis* or Labrador* lung* or baritosis* or aspergillosis* or histoplasmosis* or eaa* or pneumoconiosis* or pneumokoniosis* or pneumonoconiosis* or dust* fibros*).mp.	
17	exp occupational lung disease/	33700
18	((bird* or farmer* or pigeon* or avian* or budgerigar*) adj (lung* or disease*)).mp.	29473
19	(occupat* adj3 (pulmon* or lung* or pneumoni*)).mp.	4848
20	exp farmer lung/	845
21	(allerg* adj3 pneumon*).mp.	6903
22	exp bird breeder lung/	428
23	exp pigeon breeder lung/	302
24	exp pneumoconiosis/	9623
25	exp silicosis/	10407
26	exp asbestosis/	6170
27	exp berylliosis/	1208
28	exp byssinosis/	964
29	exp lung aspergillosis/	7100
30	exp allergic bronchopulmonary aspergillosis/	1862
31	exp histoplasmosis/	10171
32	(Miner* lung* or Black* lung* or coalworker* lung* or Anthracosis* or Anthracofibro*).mp.	1156
33	exp anthracosis/	673
34	exp bronchiolitis obliterans organizing pneumonia/	1811
35	exp bronchiolitis obliterans/	5758
36	(cryptogen* organi* pneumoni* or bronchiolit* obliteran* or oblitera* bronchiolit* or constrict* bronchiolit* or BOOP* or COP* or BOS*).mp.	1584513
37	exp connective tissue disease/	480493
38	exp collagen disease/	459726
39	(connective* tissue* disease* or collagen* disease* or Collagen* vasc* or MCTD* or sharp* syndrom* or CTD-ILD* or CTDILD* or CTD ILD* or mixed* CTD* or collagenosis* or connective* tissue* defect* or connective* tissue* disorder* or connective* tissue* dysplasia* or mesenchymal* disease*).mp.	42899
40	(connective adj3 lung*).mp.	407
41	exp Sjogren syndrome/	23837
42	(Sj?gren* syndrom* or sjogren* syndrom*or SJS-ILD* or SJSILD* or SS-ILD* or SSILD*).mp.	22033
43	((Pleuroparenchym* adj3 fibroelastosis*) or IPPFE*).mp.	315
44	(Repirator* bronchiolit* or RBILD* or RB-ILD*).mp.	153
45	exp autoimmune lung disease/	2165

46	((autoimmu* or auto* immu*) adj3 (interstiti* or lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	1486
47	exp polymyositis/	9071
48	exp dermatomyositis/	17369
49	(Polymyositis* or Polyomyositis* or Dermatomyositis* or PM-ILD* or PMILD* or DM-ILD* or DMILD* or PM-DM-ILD* or PMDMILD* or DM-PM-ILD* or DMPMILD*).mp.	24471
50	(wagner* adj3 Unverricht*).mp.	18
51	exp systemic lupus erythematosus/	97812
52	(lupus* or SLE-ILD* or SLEILD*).mp.	147998
53	exp sarcoidosis/	45004
54	exp lung sarcoidosis/	5236
55	(Sarcoid* or Morbus* Boeck* or Morbus* Schaumann* or Besnier* disease* or Boeck* disease* or Schaumann* disease*).mp.	52560
56	exp lofgren syndrome/	254
57	(lo?fgren* adj3 syndrom*).mp.	642
58	exp lymphomatoid granulomatosis/	1160
59	exp Wegener granulomatosis/	13714
60	exp vasculitis/	132608
61	exp ANCA associated vasculitis/	5952
62	exp Churg Strauss syndrome/	5003
63	(Granulomato* or Polyangiit* or vasculit* or micropolyangiit* or panarteriit*).mp.	69090
64	(Wegener* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	1034
65	(churg* adj3 strauss*).mp.	5542
66	exp lymphangiomyomatosis/	2559
67	(Lymphangiomyomatosis* or Lymphangiomyomatosis* or LAM*).mp.	459148
68	exp Langerhans cell histiocytosis/	3474
69	exp Systemic sclerosis/	31577
70	exp Scleroderma/	49111
71	exp syndrome CREST/	999
72	(s?lero* or ssc* or lssc* or lcssc* or l-ssc* or lc-ssc* or dscc* or dcssc* or d-ssc* or dc-ssc* or CREST* or pss* or SSc-ILD* or SScILD*).mp.	457221
73	(histiocytosis* or Histicytosis* or PLCH*).mp.	18186
74	(drug* adj3 induced* adj3 (lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	1859
75	(drug* adj3 associ* adj3 (lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	197
76	exp Loeffler pneumonia/	4851
77	(pulmon* eosinoph* or eosinoph* pneumo* or Loeffler*).mp.	6423
78	exp lung alveolus proteinosis/	3179
79	(alveol* adj3 proteinosis*).mp	3481

80	exp lung hemosiderosis/	1066
81	(pulmon* Hemosiderosis* or pulmon* Haemosiderosis* or lung* Hemosiderosis* or lung* Haemosiderosis*).mp.	1611
82	exp glomerulonephritis/	56780
83	(basement* membrane* disease* or basement* antibody* disease*).mp.	699
84	(Goodpasture* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	2774
85	exp immunoglobulin G4 related disease/	2937
86	((IgG4* or Immunoglobulin* G4*) adj3 (fibrosis* or disease*)).mp.	5265
87	(IgG4-RD* or IgG4RD*).mp.	1542
88	exp amyloidosis/	51526
89	Amyloidosis*.mp.	48393
90	exp aspiration pneumonia/	15516
91	((lipoidic* or lipid* or lipoid* or aspirat*) adj3 (pneumoni* or lung* or pulmon* or fibros*)).mp.	26587
92	exp neurofibromatosis/	22497
93	(Recklinghausen* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	3395
94	(Neurofibromatos* or Schwannomatos*).mp.	25897
95	exp pulmonary alveolar microlithiasis/	182
96	(alveol* adj3 microlithias*).mp.	648
97	(pulmon* adj3 microlithias*).mp.	594
98	exp Niemann Pick disease/	4931
99	(Sphingomyelin* adj3 lipidos*).mp.	35
100	(Niemann* adj3 Pick*).mp.	6722
101	Sphingolipidos*.mp.	549
102	exp tuberous sclerosis/	11861
103	Tubero* Scleros*.mp.	14208
104	(Bourneville* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	416
105	exp ankylosing spondylitis/	29633
106	(Spondyl* ankylos* or ankylos* Spondyl*).mp.	34968
107	((Bekhterev* or Bechterew*) adj3 (disease* or syndrom* or morbus*)).mp.	897
108	((Marie* or Strumpel* or Struempel*) adj3 (arthriti* or disease*)).mp.	5641
109	exp Behcet disease/	16050
110	(Beh?et* adj3 (Syndrom* or disease* or morbus*)).mp.	18782
111	Silk* Road* disease*.mp.	25
112	exp parasitosis/	399543
113	(parasitos* or parasit* infection* or parasit* disease*).mp.	49850
114	exp mycobacteriosis/	311692
115	(mycobacterios* or mycobact* infect* or mycobact* disease*).mp.	23087

116	exp viral bronchiolitis/	1621
117	exp virus pneumonia/	17492
118	(viral* adj3 (pneumoni* or lung* or pulmon* or fibros*)).mp.	5291
119	exp microscopic polyangiitis/	3061
120	exp pulmonary aspiration/	21829
121	(pulmon* aspirat* or chronic* aspirat* or recurr* aspirat* or CPA*).mp.	34832
122	exp lymphoma/	323552
123	((pulmon* or lung*) adj3 lymphoma*).mp.	3271
124	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123	6834521
125	exp nintedanib/	2936
126	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	240
127	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	3284
128	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).rn.	2659
129	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	0
130	exp pirfenidone/	3379
131	(Pirfenidon* or AMR-69* or AMR69* or S-7701* or S7701*).mp.	3528
132	(Esbriet* or Esbreit* or Pirespa* or Etuary* or Esgrinil* or Fibridoner* or Misofagan* or Oxitinol* or Performa? or Pirfect* or Deskar*).mp.	1261
133	53179-13-8.rn.	3007
134	53179-13-8.mp.	1
135	125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133 or 134	7007
136	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1812007
137	124 and 135 and 136	1056

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to May 15, 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.05.2020	
Zeitsegment		
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al., 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Diseases, Interstitial/	55448
2	exp Pulmonary Fibrosis/	23255
3	((pulmonary* or lung*) adj3 fibros*).mp.	34723
4	((pulmonary* or lung*) adj3 reticulation*).mp.	13
5	(Hamman* adj3 Rich* adj3 Syndrom*).mp.	233
6	(interstiti* pneumo* or UIP* or NSIP* or iNSIP* or ILD* or interstiti* lung* or diffus* parenchym* or DPLD* or DLD* or diffuse* lung* disease* or pulmon* fibros* or lung* fibros* or fibros* lung* or interstiti* fibros* or alveolitis* or fILD* or DILD* or IIP* or DIP* or LIP* or AIP* or PPL* or IPAF* or uILD* or PF ILD* or PF-ILD* or PFILD*).mp.	1560607
7	exp Idiopathic Interstitial Pneumonias/	1395
8	(noninfect* pneumoni* or non-infect* pneumoni* or non infect* pneumoni*).mp.	60
9	(Repirator* bronchiolit* or RBILD* or RB-ILD*).mp.	78
10	exp Arthritis, Rheumatoid/	112286
11	exp Arthritis/	257334
12	(polyarthr* or poly* arthrit* or rheumat* arthr* or Arthr*deformans* or Beauvais* disease* or rheumarthr* or rheumatic* disease* or RA-ILD* or RAILD*).mp.	140611
13	exp Alveolitis, Extrinsic Allergic/	4248
14	(HP* or Hypersens* pneumoni* or Allergic* alveolitis* or CHP* or Bagpipe* lung* or Extrinsic* allergic* alveolitis* or extrinsic* alveolar* alveolitis* or allergic* pneumoni* or Farmer* Lung* or Bird* Breeder* Lung* or Bird* fancier* lung* or Pigeon* breeder* lung* or Poultry* worker* lung* or Bagassosis* or Cheese* washer* lung* or Chemical* worker* lung* or Coffee* worker* lung* or Compost* lung* or Detergent* worker* disease* or Hot* tub* lung* or Humidifier* lung* or Laboratory* worker* lung* or Lycoperdonosis* or Malt* worker* lung* or Maple* bark* disease* or maple* bark* stripper* lung* or ventilation* pneumonitis* or Miller* lung* or Mushroom* worker* lung* or Peat* moss* worker* lung* or Pituitary* snuff* taker* lung* or Potato* peeler* lung* or Sauna* worker* lung* or Sequoiosis* or Suberosis* or Thatched* roof* disease* or Tobacco* worker* lung* or Trombone* Player* lung* or Brass* Player* Lung* or Well* emptier* lung* or Wine* grower* lung* or Woodworker* lung* or Silicos* or Aluminosis* or Aluminium* lung* or Asbestos* or Miner* phthisis* or Grinder* asthma* or Bauxite* fibro* or Berylliosis* or Chronic* beryllium* disease* or Byssinosis* or Silicosiderosis* or siderosis* or anthracosilicosis* or silicotuberculosis* or Labrador* lung* or baritosis* or aspergillosis* or histoplasmosis* or eaa* or pneumoconiosis* or pneumokoniosis* or pneumonoconiosis* or dust* fibros*).mp.	372762
15	((bird* or farmer* or pigeon* or avian* or budgerigar*) adj (lung* or disease*)).mp.	12049

16	(allerg* adj3 pneumon*).mp.	244
17	(hypersens* adj3 pneumoni*).mp.	2605
18	(occupat* adj3 (pulmon* or lung* or pneumoni*)).mp.	1809
19	exp Agricultural Workers' Diseases/	6576
20	exp Farmer's Lung/	1031
21	exp Bird Fancier's Lung/	524
22	exp Pneumoconiosis/	20117
23	exp Silicosis/	7495
24	exp Asbestosis/	4363
25	exp Berylliosis/	821
26	exp Byssinosis/	662
27	exp Anthracosilicosis/	507
28	exp Silicotuberculosis/	808
29	exp Pulmonary Aspergillosis/	3782
30	exp aspergillosis, allergic bronchopulmonary/	1775
31	exp Histoplasmosis/	5987
32	(Miner* lung* or Black* lung* or coalworker* lung* or Anthracosis* or Anthracofibro*).mp.	783
33	exp Anthracosis/	915
34	exp Cryptogenic Organizing Pneumonia/	1029
35	exp Bronchiolitis Obliterans/	3756
36	(cryptogen* organi* pneumoni* or bronchiolit* obliteran* or oblitera* bronchiolit* or constrict* bronchiolit* or BOOP* or COP* or BOS*).mp.	590498
37	exp Connective Tissue Diseases/	302631
38	exp Collagen Diseases/	22120
39	(connective* tissue* disease* or collagen* disease* or Collagen* vasc* or MCTD* or sharp* syndrom* or CTD-ILD* or CTDILD* or CTD ILD* or mixed* CTD* or collagenosis* or connective* tissue* defect* or connective* tissue* disorder* or connective* tissue* dysplasia* or mesenchymal* disease*).mp.	26095
40	(connective adj3 lung*).mp.	234
41	exp Sjogren's Syndrome/	12697
42	(Sj?gren* syndrom* or sjoegren* syndrom* or SJS-ILD* or SJSILD* or SS-ILD* or SSILD*).mp.	17364
43	((Pleuroparenchym* adj3 fibroelastosis*) or IPPFE*).mp.	168
44	((autoimmu* or auto* immu*) adj3 (interstiti* or lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	745
45	exp Polymyositis/	9246
46	exp Dermatomyositis/	7840
47	(wagner* adj3 Unverricht*).mp.	12

48	(Polymyositis* or Polyomyositis* or Dermatomyositis* or PM-ILD* or PMILD* or DM-ILD* or DMILD* or PM-DM-ILD* or PMDMILD* or DM-PM-ILD* or DMPMILD*).mp.	13907
49	exp Lupus Erythematosus, Systemic/	59194
50	(Lupus* or SLE-ILD* or SLEILD*).mp.	88730
51	exp Sarcoidosis/	24833
52	exp Sarcoidosis, Pulmonary/	3269
53	(Sarcoid* or Morbus* Boeck* or Morbus* Schaumann* or Besnier* disease* or Boeck* disease* or Schaumann* disease*).mp.	31232
54	(lo?fgren* adj3 syndrom*).mp.	377
55	exp Lymphomatoid Granulomatosis/	734
56	exp Granulomatosis with Polyangiitis/	6922
57	exp Vasculitis/	94929
58	exp Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis/	10373
59	exp Churg-Strauss Syndrome/	2098
60	(Granulomato* or Polyangiit* or vasculit* or micropolyangiit* or panarteriit*).mp.	75376
61	(Wegener* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	710
62	(churg* adj3 strauss*).mp.	2935
63	exp Lymphangiomyomatosis/	1168
64	(Lymphangiomyomatosis* or Lymphangiomyomatosis* or LAM*).mp.	314297
65	exp Histiocytosis, Langerhans-Cell/	8268
66	(histiocytosis* or Histicytosis* or PLCH*).mp.	13011
67	exp Sclerosis/	8760
68	exp Scleroderma, Systemic/	20423
69	exp Scleroderma, Diffuse/	965
70	exp Scleroderma, Limited/	751
71	exp CREST Syndrome/	365
72	(s?lero* or ssc* or lssc* or lcssc* or l-ssc* or lc-ssc* or dscc* or descc* or d-ssc* or dc-ssc* or CREST* or pss* or SSc-ILD* or SScILD*).mp.	275895
73	(drug* adj3 induced* adj3 (lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	1136
74	(drug* adj3 associ* adj3 (lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	132
75	exp Pulmonary Eosinophilia/	2998
76	(pulmon* eosinoph* or eosinoph* pneumo* or Loeffler*).mp.	4328
77	exp Pulmonary Alveolar Proteinosis/	1627
78	(alveol* adj3 proteinosis*).mp.	2141
79	exp Hemosiderosis/	2582
80	(pulmon* Hemosiderosis* or pulmon* Haemosiderosis* or lung* Hemosiderosis* or lung* Haemosiderosis*).mp.	906
81	exp Anti-Glomerular Basement Membrane Disease/	2010

82	(basement* membrane* disease* or basement* antibody* disease*).mp.	2358
83	(Goodpasture* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	1345
84	exp Immunoglobulin G4-Related Disease/	327
85	((IgG4* or Immunoglobulin* G4*) adj3 (fibrosis* or disease*)).mp.	3112
86	(IgG4-RD* or IgG4RD*).mp.	932
87	exp Amyloidosis/	24287
88	Amyloidosis*.mp.	28463
89	exp Pneumonia, Lipid/	588
90	((lipoidic* or lipid* or lipoid* or aspirat*) adj3 (pneumoni* or lung* or pulmon* or fibros*)).mp.	13361
91	exp Neurofibromatoses/	12107
92	(Recklinghausen* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	2298
93	(Neurofibromatos* or Schwannomatos*).mp.	17597
94	(alveol* adj3 microlithias*).mp.	481
95	(pulmon* adj3 microlithias*).mp.	456
96	exp Sphingolipidoses/	14809
97	(Sphingomyelin* adj3 lipidos*).mp.	21
98	(Niemann* adj3 Pick*).mp.	4063
99	Sphingolipidos*.mp.	590
100	exp Tuberous Sclerosis/	5973
101	Tubero* Scleros*.mp.	9656
102	(Bourneville* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	238
103	exp Spondylitis, Ankylosing/	14603
104	(Spondyl* ankylos* or ankylos* Spondyl*).mp.	19072
105	((Bekhterev* or Bechterew*) adj3 (disease* or syndrom* or morbus*)).mp.	527
106	((Marie* or Strumpel* or Struempel*) adj3 (arthriti* or disease*)).mp.	4966
107	exp Behcet syndrome/	9053
108	(Beh?et* adj3 (Syndrom* or disease* or morbus*)).mp.	11315
109	Silk* Road* disease*.mp.	11
110	exp Parasitic Diseases/	363055
111	(parasitos* or parasit* infection* or parasit* disease*).mp.	30112
112	exp Mycobacterium Infections/	227597
113	(mycobacterios* or mycobact* infect* or mycobact* disease*).mp.	17501
114	exp Pneumonia, Viral/	8310
115	exp Bronchiolitis, Viral/	1524
116	(viral* adj3 (pneumoni* or lung* or pulmon* or fibros*)).mp.	10855
117	exp Microscopic Polyangiitis/	512

118	exp Pneumonia, Aspiration/	5975
119	exp Respiratory Aspiration/	1417
120	(pulmon* aspirat* or chronic* aspirat* or recurr* aspirat* or CPA*).mp.	22132
121	exp Lymphoma/	170566
122	((pulmon* or lung*) adj3 lymphoma*).mp.	1944
123	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122	4337650
124	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	915
125	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	53
126	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	1
127	(Pirfenidon* or AMR-69* or AMR69* or S-7701* or S7701*).mp.	1216
128	(Esbriet* or Esbreit* or Pirespa* or Etuary* or Esgrinil* or Fibridoner* or Misofagan* or Oxitinol* or Performa? or Pirfect* or Deskar*).mp.	291
129	53179-13-8.mp.	0
130	124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129	2112
131	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	934365
132	123 and 130 and 131	260

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.05.2020	
Zeitsegment	1990 bis April 2020	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Diseases, Interstitial/	771
2	exp Pulmonary Fibrosis/	505
3	((pulmonary* or lung*) adj3 fibros*).mp.	2515
4	((pulmonary* or lung*) adj3 reticulation*).mp.	1
5	(Hamman* adj3 Rich* adj3 Syndrom*).mp.	0
6	(interstiti* pneumo* or UIP* or NSIP* or iNSIP* or ILD* or interstiti* lung* or diffus* parenchym* or DPLD* or DLD* or diffuse* lung* disease* or pulmon* fibros* or lung* fibros* or fibros* lung* or interstiti* fibros* or alveolitis* or fILD* or DILD* or IIP* or DIP* or LIP* or AIP* or PPL* or IPAF* or uILD* or PF ILD* or PF-ILD* or PFILD*).mp.	95485
7	exp Idiopathic Interstitial Pneumonias/	296
8	(noninfect* pneumoni* or non-infect* pneumoni* or non infect* pneumoni*).mp.	15
9	(Repirator* bronchiolit* or RBILD* or RB-ILD*).mp.	2
10	exp Arthritis, Rheumatoid/	5994
11	exp Arthritis/	15205
12	(polyarthr* or poly* arthrit* or rheumat* arthr* or Arthr*deformans* or Beauvais* disease* or rheumarthr* or rheumatic* disease* or RA-ILD* or RAILD*).mp.	17361
13	exp Alveolitis, Extrinsic Allergic/	25
14	(hypersens* adj3 pneumoni*).mp.	59
15	(HP* or Hypersens* pneumoni* or Allergic* alveolitis* or CHP* or Bagpipe* lung* or Extrinsic* allergic* alveolitis* or extrinsic* alveolar* alveolitis* or allergic* pneumoni* or Farmer* Lung* or Bird* Breeder* Lung* or Bird* fancier* lung* or Pigeon* breeder* lung* or Poultry* worker* lung* or Bagassosis* or Cheese* washer* lung* or Chemical* worker* lung* or Coffee* worker* lung* or Compost* lung* or Detergent* worker* disease* or Hot* tub* lung* or Humidifier* lung* or Laboratory* worker* lung* or Lycoperdonosis* or Malt* worker* lung* or Maple* bark* disease* or maple* bark* stripper* lung* or ventilation* pneumonitis* or Miller* lung* or Mushroom* worker* lung* or Peat* moss* worker* lung* or Pituitary* snuff* taker* lung* or Potato* peeler* lung* or Sauna* worker* lung* or Sequoiosis* or Suberosis* or Thatched* roof* disease* or Tobacco* worker* lung* or Trombone* Player* lung* or Brass* Player* Lung* or Well* emptier* lung* or Wine* grower* lung* or Woodworker* lung* or Silicos* or Aluminosis* or Aluminium* lung* or Asbestos* or Miner* phthisis* or Grinder* asthma* or Bauxite* fibro* or Berylliosis* or Chronic* beryllium* disease* or Byssinosis* or Silicosiderosis* or siderosis* or anthracosilicosis* or silicotuberculosis* or Labrador* lung* or baritosis* or aspergillois* or histoplasmosis* or eaa* or pneumoconiosis* or pneumokoniosis* or pneumonoconiosis* or dust* fibros*).mp.	16266
16	((bird* or farmer* or pigeon* or avian* or budgerigar*) adj (lung* or disease*)).mp.	101

17	(allerg* adj3 pneumon*).mp.	65
18	(occupat* adj3 (pulmon* or lung* or pneumoni*)).mp.	117
19	exp Agricultural Workers' Diseases/	42
20	exp Farmer's Lung/	8
21	exp Bird Fancier's Lung/	3
22	exp Pneumoconiosis/	97
23	exp Silicosis/	39
24	exp Asbestosis/	12
25	exp Berylliosis/	6
26	exp Byssinosis/	7
27	exp Anthracosilicosis/	2
28	exp Silicotuberculosis/	4
29	exp Pulmonary Aspergillosis/	51
30	exp aspergillosis, allergic bronchopulmonary/	29
31	exp Histoplasmosis/	47
32	(Miner* lung* or Black* lung* or coalworker* lung* or Anthracosis* or Anthracofibro*).mp.	11
33	exp Anthracosis/	5
34	exp Cryptogenic Organizing Pneumonia/	4
35	exp Bronchiolitis Obliterans/	68
36	(cryptogen* organi* pneumoni* or bronchiolit* obliteran* or oblitera* bronchiolit* or constrict* bronchiolit* or BOOP* or COP* or BOS*).mp.	132799
37	exp Connective Tissue Diseases/	9390
38	exp Collagen Diseases/	314
39	(connective* tissue* disease* or collagen* disease* or Collagen* vasc* or MCTD* or sharp* syndrom* or CTD-ILD* or CTDILD* or CTD ILD* or mixed* CTD* or collagenosis* or connective* tissue* defect* or connective* tissue* disorder* or connective* tissue* dysplasia* or mesenchymal* disease*).mp.	2596
40	(connective adj3 lung*).mp.	20
41	exp Sjogren's Syndrome/	282
42	(Sj?gren* syndrom* or sjoegren* syndrom*or SJS-ILD* or SJSILD* or SS-ILD* or SSILD*).mp.	754
43	((Pleuroparenchym* adj3 fibroelastosis*) or IPPFE*).mp.	2
44	((autoimmu* or auto* immu*) adj3 (interstiti* or lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	68
45	exp Polymyositis/	90
46	exp Dermatomyositis/	84
47	(wagner* adj3 Unverricht*).mp.	0
48	(Polymyositis* or Polyomyositis* or Dermatomyositis* or PM-ILD* or PMILD* or DM-ILD* or DMILD* or PM-DM-ILD* or PMDMILD* or DM-PM-ILD* or	406

	DMPMILD*).mp.	
49	exp Lupus Erythematosus, Systemic/	1020
50	(Lupus* or SLE-ILD* or SLEILD*).mp.	3408
51	exp Sarcoidosis/	212
52	exp Sarcoidosis, Pulmonary/	79
53	(Sarcoid* or Morbus* Boeck* or Morbus* Schaumann* or Besnier* disease* or Boeck* disease* or Schaumann* disease*).mp.	698
54	(lo?fgren* adj3 syndrom*).mp.	4
55	exp Lymphomatoid Granulomatosis/	4
56	exp Vasculitis/	1919
57	exp Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis/	119
58	exp Churg-Strauss Syndrome/	28
59	(Granulomato* or Polyangiit* or vasculit* or micropolyangiit* or panarteriit*).mp.	1920
60	(Wegener* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	27
61	(churg* adj3 strauss*).mp.	136
62	exp Lymphangiioleiomyomatosis/	28
63	(Lymphangiioleiomyomatosis* or Lymphangiomyomatosis* or LAM*).mp.	11995
64	exp Histiocytosis, Langerhans-Cell/	19
65	(histiocytosis* or Histicytosis* or PLCH*).mp.	93
66	exp Sclerosis/	1288
67	exp Scleroderma, Systemic/	535
68	exp Scleroderma, Diffuse/	205
69	exp Scleroderma, Limited/	16
70	exp CREST Syndrome/	3
71	(s?lero* or ssc* or lssc* or lcssc* or l-ssc* or lc-ssc* or dssc* or dc-ssc* or d-ssc* or dc-ssc* or CREST* or pss* or SSc-ILD* or SScILD*).mp.	21600
72	(drug* adj3 induced* adj3 (lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	38
73	(drug* adj3 associ* adj3 (lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	178
74	exp Pulmonary Eosinophilia/	62
75	(pulmon* eosinoph* or eosinoph* pneumo* or Loeffler*).mp.	95
76	exp Pulmonary Alveolar Proteinosis/	10
77	(alveol* adj3 proteinosis*).mp.	47
78	exp Hemosiderosis/	20
79	(pulmon* Hemosiderosis* or pulmon* Haemosiderosis* or lung* Hemosiderosis* or lung* Haemosiderosis*).mp.	2
80	exp Anti-Glomerular Basement Membrane Disease/	4
81	(basement* membrane* disease* or basement* antibody* disease*).mp.	10
82	(Goodpasture* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	16

83	((IgG4* or Immunoglobulin* G4*) adj3 (fibrosis* or disease*)).mp.	50
84	(IgG4-RD* or IgG4RD*).mp.	26
85	exp Amyloidosis/	156
86	Amyloidosis*.mp.	600
87	exp Pneumonia, Lipid/	0
88	((lipoidic* or lipid* or lipid* or aspirat*) adj3 (pneumoni* or lung* or pulmon* or fibros*)).mp.	1764
89	exp Neurofibromatoses/	59
90	(Recklinghausen* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	3
91	(Neurofibromatos* or Schwannomatos*).mp.	167
92	(alveol* adj3 microlithias*).mp.	0
93	(pulmon* adj3 microlithias*).mp.	0
94	exp Sphingolipidoses/	157
95	(Sphingomyelin* adj3 lipidos*).mp.	1
96	(Niemann* adj3 Pick*).mp.	58
97	Sphingolipidos*.mp.	3
98	exp Tuberos Sclerosis/	57
99	Tubero* Scleros*.mp.	255
100	(Bourneville* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	0
101	exp Spondylitis, Ankylosing/	664
102	(Spondyl* ankylos* or ankylos* Spondyl*).mp.	2182
103	((Bekhterev* or Bechterew*) adj3 (disease* or syndrom* or morbus*)).mp.	14
104	((Marie* or Strumpel* or Struempel*) adj3 (arthriti* or disease*)).mp.	146
105	exp Behcet Syndrome/	126
106	(Beh?et* adj3 (Syndrom* or disease* or morbus*)).mp.	370
107	Silk* Road* disease*.mp.	0
108	exp Parasitic Diseases/	6898
109	(parasitos* or parasit* infection* or parasit* disease*).mp.	515
110	exp Mycobacterium Infections/	2767
111	(mycobacterios* or mycobact* infect* or mycobact* disease*).mp.	389
112	exp Pneumonia, Viral/	62
113	exp Bronchiolitis, Viral/	130
114	(viral* adj3 (pneumoni* or lung* or pulmon* or fibros*)).mp.	296
115	exp Microscopic Polyangiitis/	41
116	exp Pneumonia, Aspiration/	323
117	exp Respiratory Aspiration/	366
118	(pulmon* aspirat* or chronic* aspirat* or recurr* aspirat* or CPA*).mp.	5133

119	exp Lymphoma/	3167
120	((pulmon* or lung*) adj3 lymphoma*).mp.	212
121	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120	313130
122	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	21
123	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	527
124	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	16
125	(Pirfenidon* or AMR-69* or AMR69* or S-7701* or S7701*).mp.	357
126	(Esbriet* or Esbreit* or Pirespa* or Etuary* or Esgrinil* or Fibridoner* or Misofagan* or Oxitinol* or Performa? or Pirfect* or Deskar*).mp.	119
127	53179-13-8.mp.	8
128	122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127	907
129	121 and 128	567

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.06.2020
Suchstrategie	(nintedanib OR intedanib OR BIBF 1120 OR BIBF1120 OR Ofev OR Ovev OR Ofef OR Ovef OR 928326-83-4 OR 656247-17-5 OR 656247-18-6) [Intervention/treatment]
Trefferzahl	145

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.06.2020
Suchstrategie	nintedanib OR intedanib OR (BIBF 1120) OR BIBF1120 OR BIBF-1120 OR Ofev OR Ovev OR Ofef OR Ovef OR 928326-83-4 OR 656247-17-5 OR 656247-18-6
Trefferzahl	62

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.06.2020
Suchstrategie	nintedanib OR intedanib OR BIBF-1120 OR BIBF1120 OR Ofev OR Ovev OR Ofef OR Ovef OR 928326-83-4 OR 656247-17-5 OR 656247-18-6
Trefferzahl	212

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die in diesem Abschnitt dargestellten Suchen wurden durchgeführt, um relevante RCT zum Nachweis der FVC als Surrogat für Mortalität zu identifizieren.

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	(nintedanib OR intedanib OR BIBF 1120 OR BIBF1120 OR Ofev OR Ovev OR Ofef OR Ovef OR 928326-83-4 OR 656247-17-5 OR 656247-18-6 OR Pirfenidone OR AMR 69 OR AMR69 OR S 7701 OR S7701 OR Esbriet OR Pirespa OR Performa OR Pirfect OR Deskar OR 53179-13-8) [Intervention/treatment]
Trefferzahl	230

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	(Esbreit OR Etuary OR Esgrinil OR Fibridoner OR Misofagan OR Oxitinol) [Intervention/treatment]
Trefferzahl	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	nintedanib OR intedanib OR (BIBF 1120) OR BIBF1120 OR BIBF-1120 OR Ofev OR Ovev OR Ofef OR Ovef OR 928326-83-4 OR 656247-17-5 OR 656247-18-6 OR Pirfenidone OR (AMR 69) OR AMR69 OR AMR-69 OR (S 7701) OR S7701 OR S-7701 OR Esbriet OR Esbreit OR Pirespa OR Etuary OR Esgrinil OR Fibridoner OR Misofagan OR Oxitinol OR Performa OR Pirfect OR Deskar OR 53179-13-8
Trefferzahl	84

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	nintedanib OR intedanib OR BIBF-1120 OR BIBF1120 OR Ofev OR Ovev OR Ofef OR Ovef OR 928326-83-4 OR 656247-17-5 OR 656247-18-6 OR Pirfenidone OR AMR-69 OR AMR69 OR S-7701 OR S7701 OR Esbriet OR Esbreit OR Pirespa OR Etuary OR Esgrinil OR Fibridoner OR Misofagan OR Oxitinol OR Performa OR Pirfect OR Deskar OR 53179-13-8
Trefferzahl	345

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-114: Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
(1)	Anonymous. 2016. Nintedanib. Australian Prescriber, 39(2): 62-63	A7 Abweichende Publikationstypen
(2)	Distler, O.; Brown, K. K.; Distler, J. H. W.; Assassi, S.; Maher, T. M.; Cottin, V.; Varga, J.; Coeck, C.; Gahlemann, M.; Sauter, W.; Schmidt, H.; Highland, K. B.investigators, S. T. t.. 2017. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS TM). Clinical & Experimental Rheumatology, 35 Suppl 106(4): 75-81	A5 Abweichender Studientyp
(3)	Flaherty, K. R.; Brown, K. K.; Wells, A. U.; Clerisme-Beaty, E.; Collard, H. R.; Cottin, V.; Devaraj, A.; Inoue, Y.; Le Maulf, F.; Richeldi, L.; Schmidt, H.; Walsh, S.; Mezzanotte, W.Schlenker-Herceg, R.. 2017. Design of the PF-ILD trial: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. BMJ Open Respiratory Research, 4 (1) (no pagination)(e000212)	A1 Abweichende Population
(4)	Kavanagh, J. E.; Lim, K. G.; Ryu, J. H.; Adams, T. M.; Altman, K. W.; Azoulay, E.; Barker, A. F.; Birring, S. S.; Blackhall, F.; Boulet, L. P.; Braman, S. S.; Brightling, C.; Callahan-Lyon, P.; Chang, A. B.; Davenport, P.; El Solh, A. A.; Escalante, P.; Field, S. K.; Fisher, D.; French, C. T.; Grant, C.; Harding, S. M.; Gold, P.; Harnden, A.; Hill, A. T.; Irwin, R. S.; Kahrilas, P. J.; Kavanagh, J.; Keogh, K. A.; Lai, K.; Lane, A. P.; Lim, K.; Madison, J. M.; Malesker, M. A.; Mazzone, S.; McGarvey, L.; Molasoitis, A.; Moore, A.; Murad, M. H.; Narasimhan, M.; Nguyen, H. Q.; Newcombe, P.; Oppenheimer, J.; Restrepo, M. I.; Rosen, M.; Rubin, B.; Singh, S.; Smith, J.; Tarlo, S. M.; Turmel, J.; Vertigan, A. E.; Wang, G.Weinberger, M.. 2018. Treatment of Interstitial Lung Disease Associated Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest, 154(4): 904-917	A7 Abweichende Publikationstypen
(5)	Koo, S. M.Uh, S. T.. 2017. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: The pulmonologist's point of view. Korean Journal of Internal Medicine, 32(4): 600-610	A7 Abweichende Publikationstypen
(6)	Kreuter, M.; Walscher, J.Behr, J.. 2017. Antifibrotic drugs as treatment of nonidiopathic pulmonary fibrosis interstitial pneumonias: The time is now (?). Current Opinion in Pulmonary Medicine, 23(5): 418-425	A7 Abweichende Publikationstypen

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
(7)	Lietz, C.Wilken, M.. 2015. Current issues from the G-BA and IQWiG: Current procedures of early benefit assessment/Implementation of discharge management/Updating of reference price benchmarks/Autumn Symposium of the IQWiG. Pharmazeutische Industrie, 77(10): 1415-1420	A7 Abweichende Publikationstypen
(8)	Lota, H. K.Wells, A. U.. 2013. The evolving pharmacotherapy of pulmonary fibrosis. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 14(1): 79-89	A7 Abweichende Publikationstypen
(9)	Volkman, E. R.Tashkin, D. P.. 2016. Treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A review of existing and emerging therapies. Annals of the American Thoracic Society, 13(11): 2045-2056	A7 Abweichende Publikationstypen
(10)	Wollin, L.; Distler, J. H. W.; Denton, C. P.Gahlemann, M.. 2019. Rationale for the evaluation of nintedanib as a treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Journal of Scleroderma and Related Disorders.,	A7 Abweichende Publikationstypen
(11)	Yasuoka, H.. 2015. Recent treatments of interstitial lung disease with systemic sclerosis. Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine, 9(Supplement 1): 97-110	A7 Abweichende Publikationstypen

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-115: Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
(1)	Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2020 Feb 1;8(2):147–57.	A1 Abweichende Population
(2)	Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1718–27.	A1 Abweichende Population
(3)	Behr J, Neuser P, Prasse A, Kreuter M, Rabe K, Schade-Brittinger C, et al. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) - a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. BMC Pulm Med [Internet]. 2017 Sep 6 ;17(1):122.	A4 Abweichende Endpunkte

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
(4)	Del Galdo F, Hartley C, Allanore Y. Randomised controlled trials in systemic sclerosis: patient selection and endpoints for next generation trials. <i>Lancet Rheumatol</i> [Internet]. 2020;2(3):e173–84.	A7 Abweichende Publikationstypen
(5)	Distler O, Kevin KB, Distler JHW, Assassi S, Maher TM, Cottin V, et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2017;35:S75–81.	A4 Abweichende Endpunkte
(6)	Fischer A, Patel NM, Volkmann ER. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Focus on early detection and intervention. <i>Open Access Rheumatol Res Rev</i> . 2019;11:283–307	A7 Abweichende Publikationstypen
(7)	Gahl WA, Brantly M, Troendle J, Avila NA, Padua A, Montalvo C, et al. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. <i>Mol Genet Metab</i> [Internet]. 2002 Jul;76(3):234–42.	A1 Abweichende Population
(8)	Huang NY, Ding L, Wang J, Zhang QY, Liu X, Lin HD, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of pirfenidone and its major metabolite after single and multiple oral doses in healthy Chinese subjects under fed conditions. <i>Drug Res (Stuttg)</i> [Internet]. 2013 Aug 1;63(8):388–95.	A1 Abweichende Population
(9)	Jiang C, Huang H, Liu J, Wang Y, Lu Z, Xu Z. Adverse Events of Pirfenidone for the Treatment of Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>PLoS One</i> . 2012 Oct 9;7(10).	A1 Abweichende Population
(10)	Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L, et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: The LOTUSS trial. <i>J Rheumatol</i> [Internet]. 2016 Sep 1;43(9):1672–9.	A6 Studiendauer zu kurz
(11)	Kuwana M, Azuma A. Nintedanib: New indication for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. <i>Mod Rheumatol</i> [Internet]. 2020;30(2):225–31.	A7 Abweichende Publikationstypen
(12)	Li SM, Lin Y, Liang SS. Efficacy of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: An updated systematic review protocol of randomized controlled trial. <i>Medicine (Baltimore)</i> [Internet]. 2019 Apr 1;98(17):e15407.	A7 Abweichende Publikationstypen
(13)	Luedtke D, Marzin K, Jungnik A, von Wangenheim U, Dallinger C. Effects of Ketoconazole and Rifampicin on the Pharmacokinetics of Nintedanib in Healthy Subjects. <i>Eur J Drug Metab Pharmacokinet</i> [Internet]. 2018 Oct 1; 43(5):533–41.	A1 Abweichende Population
(14)	Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: Design of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase II trial. <i>BMJ Open Respir Res</i> [Internet]. 2018 Sep 1;5(1):e000289.	A1 Abweichende Population
(15)	Mateos-Toledo H, Mejía-Ávila M, Rodríguez-Barreto Ó, Mejía-Hurtado JG, Rojas-Serrano J, Estrada A, et al. An Open-label Study With Pirfenidone on Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. <i>Arch Bronconeumol</i> [Internet]. 2019 Mar;56(3):163–9.	A1 Abweichende Population

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
(16)	Moran-Mendoza O, Alharthi B, Clements-Baker M. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Vol. 381, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2019. p. 1595.	A7 Abweichende Publikationstypen
(17)	Nathan SD, Lancaster LH, Albera C, Glassberg MK, Swigris JJ, Gilberg F, et al. Dose modification and dose intensity during treatment with pirfenidone: Analysis of pooled data from three multinational phase III trials. BMJ Open Respir Res [Internet]. 2018 Aug 1;5(1):e000323.	A1 Abweichende Population
(18)	O'Brien K, Troendle J, Gochuico BR, Markello TC, Salas J, Cardona H, et al. Pirfenidone for the treatment of Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. Mol Genet Metab [Internet]. 2011 Jun;103(2):128–34.	A1 Abweichende Population
(19)	Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med [Internet]. 2012 May 24;366(21):1968–77.	A1 Abweichende Population
(20)	Solomon JJ, Danoff SK, Goldberg HJ, Woodhead F, Kolb M, Chambers DC, et al. The Design and Rationale of the Trail1 Trial: A Randomized Double-Blind Phase 2 Clinical Trial of Pirfenidone in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. Adv Ther [Internet]. 2019 Nov 1;36(11):3279–87.	A4 Abweichende Endpunkte
(21)	Widemann BC, Babovic-Vuksanovic D, Dombi E, Wolters PL, Goldman S, Martin S, et al. Phase II trial of pirfenidone in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2014 Sep;61(9):1598–602.	A5 Abweichender Studientyp
(22)	Prasse A, Bonella F, Müller-Ladner U, Witte T, Hunzelmann N, Distler J. Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [Internet]. Vol. 79, Zeitschrift für Rheumatologie. Springer Medizin; 2019. p. 294–303.	A7 Abweichende Publikationstypen

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-116: Übersicht ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-7
clinicaltrials.gov	145	144 (Position 1-144)	1
EU-CTR	62	61 (Position 145-205)	1
WHO-ICTRP	212	208 (Position 206-413)	4
Summe	$\Sigma=419$	$\Sigma=413$	$\Sigma=6$

Tabelle 4-117: Ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00514683	Safety And Efficacy of BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514683	A1 Abweichende Population
(2)	NCT00706628	A Multi-centre 3-arm Randomised Phase II Trial of BIBF 1120 Versus BIBW 2992 Versus Sequential Administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Hormone-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706628	A1 Abweichende Population
(3)	NCT00710762	A Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of Continuous Maintenance Treatment With BIBF 1120 Following Chemotherapy in Patients With Relapsed Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710762	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT00715403	A Phase I/II Open Label Extension Study of BIBF 1120 Administered Orally Once or Twice Daily to Establish Safety, Pharmacokinetics and Efficacy in Patients With Advanced Solid Tumours and Clinical Benefit From Previous Therapy With BIBF 1120. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715403	A1 Abweichende Population
(5)	NCT00730821	Phase I of BIBW 2992/BIBF 1120 Combination Therapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730821	A1 Abweichende Population
(6)	NCT00801294	A Phase II Trial of Weekly Alternating Sequential Administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801294	A1 Abweichende Population
(7)	NCT00805194	LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00805194	A1 Abweichende Population
(8)	NCT00806819	Lume Lung 2 : BIBF 1120 Plus Pemetrexed Compared to Placebo Plus Pemetrexed in 2nd Line Nonsquamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806819	A1 Abweichende Population
(9)	NCT00876460	BIBF 1120 + Docetaxel (Japan) in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer, Phase I. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00876460	A1 Abweichende Population
(10)	NCT00904839	BIBF 1120 Versus Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904839	A1 Abweichende Population
(11)	NCT00979576	BIBF 1120 in Combination With Pemetrexed in Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00979576	A1 Abweichende Population
(12)	NCT00987935	A Phase I / II Trial of Nintedanib in Asian Hepatocellular Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987935	A1 Abweichende Population
(13)	NCT00998296	Phase I Dose Escalation Study of Concomitant BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Advanced Solid Tumours.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998296	A1 Abweichende Population
(14)	NCT01004003	Phase I/II Comparison of Efficacy and Safety of BIBF 1120 and Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004003	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(15)	NCT01015118	LUME-Ovar 1: Nintedanib (BIBF 1120) or Placebo in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in First Line Treatment of Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015118	A1 Abweichende Population
(16)	NCT01022853	Combination of BI6727 (Volasertib) and BIBF1120 in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022853	A1 Abweichende Population
(17)	NCT01024920	Compare Safety and Efficacy of BIBF 1120 Versus Sunitinib.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024920	A1 Abweichende Population
(18)	NCT01136174	Safety and PK Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With IPF. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136174	A1 Abweichende Population
(19)	NCT01170065	Roll Over Study From 1199.30 BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170065	A1 Abweichende Population
(20)	NCT01225887	Nintedanib in Treating Patients With Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225887	A1 Abweichende Population
(21)	NCT01251484	BIBF 1120 in Recurrent Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251484	A1 Abweichende Population
(22)	NCT01314105	BIBF 1120 + Carboplatin/Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Patients With Advanced Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314105	A1 Abweichende Population
(23)	NCT01329549	Dose Escalation Study of BIBF 1120 in Combination With Carboplatin and PLD in Relapsed Ovarian Cancer (OC). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329549	A1 Abweichende Population
(24)	NCT01335464	Safety and Efficacy of BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335464	A1 Abweichende Population
(25)	NCT01335477	Safety and Efficacy of BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients II. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335477	A1 Abweichende Population
(26)	NCT01346540	A Phase I/II Study of Continuous Oral Treatment With BIBF 1120 Added to Standard Gemcitabine/Cisplatin Therapy in First Line NSCLC Patients With Squamous Cell Histology.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346540	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(27)	NCT01349296	BIBF 1120 and RAD001 in Solid Tumors - Phase I. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349296	A1 Abweichende Population
(28)	NCT01362361	TRICC-C (AIO-KRK-0111): BIBF 1120 Versus Placebo in Patients Receiving Oxaliplatin Plus Fluorouracil and Leucovorin (mFOLFOX6) for Advanced, Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362361	A1 Abweichende Population
(29)	NCT01380782	BIBF 1120 for Recurrent High-Grade Gliomas. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380782	A1 Abweichende Population
(30)	NCT01417156	Safety and PK Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With IPF: Follow up Study From 1199.31(NCT01136174). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01417156	A1 Abweichende Population
(31)	NCT01441297	BIBF 1120 as Second Line Treatment for Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441297	A1 Abweichende Population
(32)	NCT01484080	Neoadjuvant Paclitaxel Versus BIBF 1120 Priming Followed by BIBF 1120 Plus Paclitaxel in Early HER-2 Negative Breast Cancer With Proteomic and Dynamic Imaging Correlates. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484080	A1 Abweichende Population
(33)	NCT01485874	Doxorubicin + BIBF 1120 in Patients for Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485874	A1 Abweichende Population
(34)	NCT01488344	Phase I/II Trial: BIBF 1120 Added to Low-dose Cytarabine in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488344	A1 Abweichende Population
(35)	NCT01548924	Determination of Dose of Antiangiogenic Multitargeted DOVITINIB (TKI258) Plus Paclitaxel in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548924	A1 Abweichende Population
(36)	NCT01583322	Vargatef in Addition to First Line Chemotherapy With Interval Debulking Surgery in Patients With Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583322	A1 Abweichende Population
(37)	NCT01594125	Dose Escalation Study of Nintedanib (BIBF 1120) in Japanese Patients With Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594125	A1 Abweichende Population
(38)	NCT01610869	Low Dose Cyclophosphamide +/- Nintedanib in Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610869	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(39)	NCT01619085	Extension Trial of the Long Term Safety of BIBF 1120 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619085	A1 Abweichende Population
(40)	NCT01658462	Phase II Study of Docetaxel +/- Nintedanib in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658462	A1 Abweichende Population
(41)	NCT01666600	NOA-12: BIBF1120 and R-RT in Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01666600	A1 Abweichende Population
(42)	NCT01669798	BIBF 1120 in Bevacizumab Resistant, Persistent, or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01669798	A1 Abweichende Population
(43)	NCT01679613	Investigation of Drug-drug Interaction of Nintedanib and Ketoconazole in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01679613	A1 Abweichende Population
(44)	NCT01683682	An Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Carboplatin and Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV (VENUS-2). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683682	A1 Abweichende Population
(45)	NCT01684111	An Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non Small Lung Cell Cancer - Stage IV (VENUS-1). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684111	A1 Abweichende Population
(46)	NCT01695408	Investigating Significant Health Trends in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695408	A1 Abweichende Population
(47)	NCT01770392	Relative Bioavailability of a Single Dose of Nintedanib Given Alone and in Combination With Multiple Doses of Rifampicin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01770392	A1 Abweichende Population
(48)	NCT01788982	Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788982	A1 Abweichende Population
(49)	NCT01890265	Evaluate the Safety and Efficacy of FG-3019 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890265	A1 Abweichende Population
(50)	NCT01907100	Nintedanib (BIBF 1120) in Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907100	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(51)	NCT01948141	Nintedanib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Up to Two Previous Chemotherapy Regimens. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01948141	A1 Abweichende Population
(52)	NCT01951846	To Determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) of BIBF 1120 in Patients With Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951846	A1 Abweichende Population
(53)	NCT01979952	Nintedanib Twice Daily vs Placebo in Patients Diagnosed With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979952	A1 Abweichende Population
(54)	NCT02009579	ENGOT-cx1/BGOG-cx1: 3 Weekly Carboplatin/Paclitaxel With or Without Nintedanib in Cervix Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009579	A1 Abweichende Population
(55)	NCT02149108	Nintedanib (BIBF 1120) vs Placebo in Refractory Metastatic Colorectal Cancer (LUME-Colon 1). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02149108	A1 Abweichende Population
(56)	NCT02152059	A Study to Evaluate the Good and Bad Effects of BIBF1120 in Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Previously Benefited From First-line Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152059	A1 Abweichende Population
(57)	NCT02171156	Expanded Access Program of Nintedanib in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (EAP). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02171156	A1 Abweichende Population
(58)	NCT02182050	Efficacy and Safety of Oral Treatment With BIBF 1120 ES in Advanced Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182050	A1 Abweichende Population
(59)	NCT02182063	A Study With BIBF 1120 in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182063	A1 Abweichende Population
(60)	NCT02182076	Pharmacokinetics/Bioavailability of BIBF 1120 Administered to Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182076	A1 Abweichende Population
(61)	NCT02182102	Dose Escalation of BIBF 1120 Combined With Pemetrexed in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182102	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(62)	NCT02182128	A Dose-escalation Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182128	A1 Abweichende Population
(63)	NCT02182141	An Dose Escalation Study of BIBF 1120 Administered in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182141	A1 Abweichende Population
(64)	NCT02182154	Metabolism and Pharmacokinetics of [14C]-BIBF 1120 in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182154	A1 Abweichende Population
(65)	NCT02182193	Safety and Relative Bioavailability of BIBF 1120 Soft Gelatine Capsules Charge 1, BIBF 1120 Soft Gelatine Capsules Charge 2 and BIBF 1120 Drinking Solution in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182193	A1 Abweichende Population
(66)	NCT02182206	An Dose Escalation Study of Treatment With BIBF 1120 in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182206	A1 Abweichende Population
(67)	NCT02182219	Oral Treatment With BIBF 1120 Together With Docetaxel and Prednisone in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182219	A1 Abweichende Population
(68)	NCT02182232	A Dose Escalation Study of BIBF 1120 Together With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Stage Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182232	A1 Abweichende Population
(69)	NCT02182245	Dose Escalation Study of BIBF 1120 in Patients With Advanced Gynaecological Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182245	A1 Abweichende Population
(70)	NCT02182258	Safety and Tolerability Study of BIBF 1120 as Intravenous Infusion and Absolute Bioavailability of BIBF 1120 as Soft Gelatine Capsule in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182258	A1 Abweichende Population
(71)	NCT02191865	Nintedanib in Volunteers With Hepatic Impairment Compared With Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191865	A1 Abweichende Population
(72)	NCT02225405	Cisplatin, Docetaxel, and Nintedanib Before Surgery in Treating Patients With Previously Untreated Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225405	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(73)	NCT02230982	Expanded Access Program of Nintedanib in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230982	A1 Abweichende Population
(74)	NCT02231164	LUME-Columbus: Nintedanib Plus Docetaxel in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Translational Research. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231164	A1 Abweichende Population
(75)	NCT02234596	Nintedanib in Patients With Advanced Esophagogastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234596	A1 Abweichende Population
(76)	NCT02278978	BIBF1120 in Patients With Advanced FGFR3 Mutated, Overexpressed, or Wild Type Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278978	A1 Abweichende Population
(77)	NCT02299141	Nintedanib in Molecularly Selected Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299141	A1 Abweichende Population
(78)	NCT02300298	Nintedanib Plus Docetaxel in Japanese Patients With Adenocarcinoma Subtype Non-small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300298	A1 Abweichende Population
(79)	NCT02308553	Efficacy and Safety of Nintedanib Combined With Paclitaxel Chemotherapy for Patients With BRAF wt Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308553	A1 Abweichende Population
(80)	NCT02389764	Nintedanib For HER2-Negative Metastatic Inflammatory Breast Cancer (MIBC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389764	A1 Abweichende Population
(81)	NCT02392455	VARGADO - Vargatef in 2nd-line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392455	A1 Abweichende Population
(82)	NCT02393755	Nintedanib and Capecitabine in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393755	A1 Abweichende Population
(83)	NCT02399215	Nintedanib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399215	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(84)	NCT02452463	Nintedanib Compared With Placebo in Treating Against Radiation-Induced Pneumonitis in Patients With Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery and Are Undergoing Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452463	A1 Abweichende Population
(85)	NCT02496585	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nintedanib (BIBF 1120) + Prednisone Taper in Patients With Radiation Pneumonitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496585	A1 Abweichende Population
(86)	NCT02531737	Nintedanib (Vargatef®) Plus Docetaxel in Second Line of Treatment in Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531737	A1 Abweichende Population
(87)	NCT02551068	High Oxygen Delivery to Preserve Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients Treated With Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551068	A1 Abweichende Population
(88)	NCT02558387	Trial of BIBF1120 (Nintedanib) in Patients With Recurrent or Metastatic Salivary Gland Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558387	A1 Abweichende Population
(89)	NCT02568449	Nintedanib in Treating Patients With Malignant Pleural Mesothelioma That Is Recurrent. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568449	A1 Abweichende Population
(90)	NCT02572752	Relative Bioavailability of 2 Oral Formulations of Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572752	A1 Abweichende Population
(91)	NCT02579603	Safety, Tolerability and PK of Nintedanib in Combination With Pirfenidone in IPF. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579603	A1 Abweichende Population
(92)	NCT02598193	Safety and Tolerability Study of Pirfenidone in Combination With Nintedanib in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02598193	A1 Abweichende Population
(93)	NCT02606877	A Study to Compare the Amount of Nintedanib and Pirfenidone in the Blood When Nintedanib and Pirfenidone Are Given Separately or in Combination. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606877	A1 Abweichende Population
(94)	NCT02607722	All-Case Surveillance of Ofev in Patients With IPF in Japan. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607722	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(95)	NCT02619162	Nintedanib+Letrozole in Postmenopausal Women With Breast Cancer: Clinical Trial Safety and Pharmacodynamics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619162	A1 Abweichende Population
(96)	NCT02665143	A Randomized Trial of a Combination of Nintedanib/Placebo in Combination With Induction Chemotherapy for Patients With Refractory or First Relapse Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665143	A1 Abweichende Population
(97)	NCT02667704	Influence of Bosentan on the Pharmacokinetics of Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02667704	A1 Abweichende Population
(98)	NCT02668393	Nintedanib and Weekly Docetaxel in Lung Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668393	A1 Abweichende Population
(99)	NCT02671422	LUME BioNIS: a Biomarker Study in Patients With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02671422	A1 Abweichende Population
(100)	NCT02730416	Combination Chemotherapy With Nintedanib / Placebo in Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730416	A1 Abweichende Population
(101)	NCT02751385	Investigation of the Effect of Nintedanib on the Pharmacokinetics of a Combination of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751385	A1 Abweichende Population
(102)	NCT02780700	Nintedanib Alone or in Combination With Capecitabine in Refractory Metastatic Colorectal Cancer [LUME-Colon 2]. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780700	A1 Abweichende Population
(103)	NCT02788474	Effect of Nintedanib on Biomarkers of Extracellular Matrix Turnover in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Limited Forced Vital Capacity Impairment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788474	A1 Abweichende Population
(104)	NCT02802345	Efficacy and Safety of Nintedanib Co-administered With Sildenafil in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients With Advanced Lung Function Impairment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802345	A1 Abweichende Population
(105)	NCT02808247	Ph II Nintedanib vs. Ifosfamide in Soft Tissue Sarcoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808247	A1 Abweichende Population
(106)	NCT02835833	Study of Nintedanib Plus Bevacizumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835833	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(107)	NCT02856425	Trial Of Pembrolizumab And Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856425	A1 Abweichende Population
(108)	NCT02856867	Nintedanib Plus mFOLFOX6 for Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Adenocarcinoma (MEGAN). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856867	A1 Abweichende Population
(109)	NCT02863055	Nintedanib as Switch Maintenance Treatment of Pleural Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863055	A1 Abweichende Population
(110)	NCT02866370	Study Of Nintedanib Compared To Chemotherapy in Patients With Recurrent Clear Cell Carcinoma Of The Ovary Or Endometrium. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866370	A1 Abweichende Population
(111)	NCT02902484	Study of Nintedanib and Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902484	A1 Abweichende Population
(112)	NCT02999178	Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999178	A1 Abweichende Population
(113)	NCT03017885	Post Marketing Surveillance of Nintedanib in Indian Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) After First-line Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017885	A1 Abweichende Population
(114)	NCT03047031	Post Marketing Surveillance of Nintedanib in Indian Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047031	A1 Abweichende Population
(115)	NCT03062943	A Study of Nintedanib for LymphAngioleioMyomatosis (LAM). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062943	A1 Abweichende Population
(116)	NCT03104322	Patient-reported Monitoring of Symptoms and Spirometry Via the patientMpower Platform in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104322	A1 Abweichende Population
(117)	NCT03242759	Non-Interventional Study (NIS) Collecting Experiences For IPF in Taiwan. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242759	A1 Abweichende Population
(118)	NCT03281200	Chart Review Study to Describe the Clinical Profile of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Patients Treated With Nintedanib (OFEV®) in Real-world Practice in Spain. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281200	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(119)	NCT03283007	Nintedanib in Lung Transplant Recipients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Grade 1-2. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283007	A1 Abweichende Population
(120)	NCT03287947	LCI-GI-APX-NIN-001: Nintedanib in Metastatic Appendiceal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287947	A1 Abweichende Population
(121)	NCT03292250	Korean Cancer Study Group: Translational Biomarker Driven Umbrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292250	A1 Abweichende Population
(122)	NCT03313180	A Trial to Evaluate the Safety of Long Term Treatment With Nintedanib in Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313180	A5 Abweichender Studientyp
(123)	NCT03361319	Combination Nab-paclitaxel (N-P) and Nintedanib or N-P and Placebo in Relapsed NSCLC Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361319	A1 Abweichende Population
(124)	NCT03363815	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of CC-90001 on the Pharmacokinetics of Omeprazole, Midazolam, Warfarin, Rosuvastatin, Metformin, Digoxin, and Nintedanib in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363815	A1 Abweichende Population
(125)	NCT03377023	Phase I/II Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Nintedanib in Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377023	A1 Abweichende Population
(126)	NCT03502902	The Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Study of HEC68498 in Healthy Male and Female Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502902	A1 Abweichende Population
(127)	NCT03513484	Nintedanib and Azacitidine in Treating Participants With HOX Gene Overexpression Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513484	A1 Abweichende Population
(128)	NCT03562416	Continuation of Nintedanib After Single Lung Transplantation in IPF Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562416	A7 Publikationstyp
(129)	NCT03675581	A Study to Test Whether Nintedanib Influences the Components of Birth-control Pills in Women With Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675581	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(130)	NCT03710824	Investigating Trends in Quality of Life in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Under Treatment With Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710824	A1 Abweichende Population
(131)	NCT03717012	Study of Pulmonary Rehabilitation in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717012	A1 Abweichende Population
(132)	NCT03805477	Nintedanib in Patients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03805477	A1 Abweichende Population
(133)	NCT03820726	A Follow-up Study Investigating Long Term Treatment With Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820726	A5 Abweichender Studientyp
(134)	NCT03843892	An Expanded Access Program to Provide Nintedanib to Patients With Non-IPF ILD Who Have no Alternative Treatment Possibilities. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843892	A5 Abweichender Studientyp
(135)	NCT03939520	Management of Progressive Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939520	A1 Abweichende Population
(136)	NCT03954782	Efficacy of Nintedanib Per os as a Treatment for Epistaxis in HHT Disease.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954782	A1 Abweichende Population
(137)	NCT03958071	A Study Based on Medical Records That Looks at the Characteristics of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients Grouped by the Type of Medication They Are Taking. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03958071	A1 Abweichende Population
(138)	NCT04046614	Feasibility and Safety of Nintedanib in Combination With Nivolumab in Pretreated Patients With Advanced or Metastatic NSCLC of Adenocarcinoma Histology. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04046614	A5 Studientyp
(139)	NCT04093024	A Study to Find Out How Nintedanib is Taken up in the Body and How Well it is Tolerated in Children and Adolescents With Interstitial Lung Disease (ILD).. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093024	A1 Abweichende Population
(140)	NCT04161014	The Nintedanib in Progressive Pneumoconiosis Study (NiPPS): a Collaborative NSW Treatment Trial. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161014	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(141)	NCT04316780	Impact of Pre-transplant Anti-fibrotic Therapy for IPF Upon Lung Transplant Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04316780	A5 Studientyp
(142)	NCT04324372	Clinical Study of HEC68498 in Patients With Advanced Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04324372	A2 Intervention
(143)	NCT04325217	Post-marketing Surveillance on Long Term Use of Ofev Capsules in Systemic Scleroderma Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) in Japan. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04325217	A5 Studientyp
(144)	NCT04338802	Efficacy and Safety of Nintedanib in the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Patients With Moderate to Severe COVID -19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338802	A1 Abweichende Population
EU-CTR			
(145)	2005-000317-35	A double-blind, randomized Phase II study to determine efficacy and safety of oral treatment with BIBF 1120 ES 250 mg twice daily versus 150 mg twice daily in patients suffering from advanced non-s [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000317-35	A1 Abweichende Population
(146)	2005-002427-14	A Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of Continuous Maintenance Treatment with BIBF 1120 Following Chemotherapy in Patients with Relapsed Ovarian Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002427-14	A1 Abweichende Population
(147)	2005-005249-21	A multi-centre 3-arm randomized phase II trial of BIBF 1120 versus BIBW 2992 versus sequential administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in patients with hormone-resistant prostate cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005249-21	A1 Abweichende Population
(148)	2006-002875-42	A 12 month, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of BIBF 1120 administered at oral doses of 50 mg qd, 50 mg bid, 100 mg bid and 150 mg bid on Forced Vital Capaci [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002875-42	A1 Abweichende Population
(149)	2006-004528-35	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004528-35	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(150)	2007-004803-36	Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy i [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004803-36	A1 Abweichende Population
(151)	2008-002072-10	Multicenter, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard pemetrexed therapy compared to placebo plus standard pemetrexed therapy [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002072-10	A1 Abweichende Population
(152)	2008-005364-14	A phase I-II study of BIBF 1120 and Folfox compared to Bevacizumab and Folfox in first line metastatic colorectal cancer patients.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005364-14	A1 Abweichende Population
(153)	2008-006831-10	Multicenter, randomised, double-blind Phase III trial to investigate the efficacy and safety of BIBF 1120 in combination with carboplatin and paclitaxel compared to placebo plus carboplatin and pac [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006831-10	A1 Abweichende Population
(154)	2009-009516-44	A randomised, open label, parallel group Phase II study comparing the efficacy and tolerability of BIBF 1120 versus sunitinib in previously untreated patients with Renal Cell Cancer.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009516-44	A1 Abweichende Population
(155)	2009-011925-14	A multicenter, open label, phase I / II study to evaluate safety, pharmacokinetics and efficacy of BIBF 1120 in comparison with oral sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma patients.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011925-14	A1 Abweichende Population
(156)	2009-013788-21	Ensayo clínico de Fase II, abierto, y de extensión para evaluar la tolerabilidad a largo plazo, la seguridad y la eficacia de BIBF 1120 administrado por vía oral en pacientes con Fibrosis Pulmonar [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013788-21	A1 Abweichende Population
(157)	2010-019707-32	LUME-Lung 3. A Phase I/II study of continuous oral treatment with BIBF 1120 added to standard gemcitabine/cisplatin therapy in first line NSCLC patients with squamous cell histology.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019707-32	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(158)	2010-021407-24	Phase II study of BIBF 1120 in recurrent Glioblastoma multiforme. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021407-24	A1 Abweichende Population
(159)	2010-023050-37	A multicenter, randomized, phase II trial: BIBF 1120 vs. placebo in patients receiving oxaliplatin plus fluorouracil and leucovorin (mFOLFOX6) for advanced, chemorefractory metastatic colorectal ca [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023050-37	A1 Abweichende Population
(160)	2010-024251-87	A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual Forced Vital Capacity decline , in patients with Idiopathic Pul [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024251-87	A1 Abweichende Population
(161)	2010-024252-29	A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on Forced Vital Capacity decline , in patients with Idiopathic Pulmonary [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024252-29	A1 Abweichende Population
(162)	2011-000921-61	A phase I/II, randomized, open-label, multi-centre study of BIBF1120 + reirradiation (R-RT) versus reirradiation in the treatment of patients with first or second progression of glioblastoma. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000921-61	A1 Abweichende Population
(163)	2011-001086-41	A randomized, placebo-controlled, multi-center phase I/II trial to assess the safety and efficacy of nintedanib (BIBF 1120) added to low-dose cytarabine in elderly patients with AML unfit for an in [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001086-41	A1 Abweichende Population
(164)	2011-001649-34	Ensayo clínico de fase I/II, aleatorizado, de paclitaxel neoadyuvante frente a imprimación con BIBF 1120 seguida por BIBF 1120 más paclitaxel en cáncer de mama HER-2 negativo con estudios correlati [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001649-34	A1 Abweichende Population
(165)	2011-002766-21	An open-label extension trial of the long term safety of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002766-21	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(166)	2011-004250-26	A Phase I/II, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic, and Preliminary Efficacy Study of Oral Rucaparib in Patients with gBRCA Mutation Ovarian Cancer, or Other Solid Tumor. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004250-26	A1 Abweichende Population
(167)	2011-005814-12	Phase II, randomised, placebo controlled, multicentre, feasibility study of low dose (metronomic) cyclophosphamide with or without nintedanib (BIBF 1120) in advanced ovarian cancer (METRO-BIBF). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005814-12	A1 Abweichende Population
(168)	2011-006288-23	Randomized double blind placebo-controlled phase II trial of Vargatef® in addition to first line chemotherapy with interval debulking surgery in patients with adenocarcinoma of the ovary, the fallo [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006288-23	A1 Abweichende Population
(169)	2012-000095-42	A double-blind, randomised, placebo controlled Phase III study of nintedanib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with colorectal cancer refractory to standard therap [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000095-42	A1 Abweichende Population
(170)	2012-004076-19	ENGOT-cx1/BGOG-cx1: „Randomized double-blind Phase II study comparing 3-weekly carboplatin (AUC 5) + paclitaxel 175 mg/m ² with or without concomitant and maintenance nintedanib (NINTEDANIB) in adv [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004076-19	A1 Abweichende Population
(171)	2012-004295-19	A phase II study exploring the safety and efficacy of nintedanib (BIBF1120) as second line therapy for patients with either differentiated or medullary thyroid cancer progressing after first line t [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004295-19	A1 Abweichende Population
(172)	2012-004895-21	Phase II randomised placebo controlled NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder cancEr. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004895-21	A1 Abweichende Population
(173)	2012-005201-48	LUME-Meso: Double blind, randomised, multicentre, phase II/III study of nintedanib in combination with pemetrexed / cisplatin followed by continuing nintedanib monotherapy versus placebo in combina [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005201-48	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(174)	2013-000517-20	A Phase 2, Open-Label Study of Rucaparib in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000517-20	A1 Abweichende Population
(175)	2013-002109-73	A Randomised Phase II Study of Nintedanib (BIBF1120) Compared to Chemotherapy in Patients with Recurrent Clear Cell Carcinoma of the Ovary or Endometrium. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002109-73	A1 Abweichende Population
(176)	2013-004324-11	Phase II study with oral fibroblast growth factor-1 inhibitor BIBF1120 as second line treatment in lung carcinoma patients harboring fibroblast growth factor receptor-1 gene amplification (NVALT-15 [...]). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004324-11	A1 Abweichende Population
(177)	2013-004458-34	A Phase I/II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib/Vargatef in Combination With Paclitaxel Chemotherapy for Treatment of [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004458-34	A1 Abweichende Population
(178)	2014-003891-22	Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line CTX: angiogenic biomarker identification, phase II trial. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003891-22	A1 Abweichende Population
(179)	2014-004058-32	The Efficacy and Mechanism Evaluation of Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis with the Addition of Co-trimoxazole (EME-TIPAC). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004058-32	A1 Abweichende Population
(180)	2014-004782-24	A Pilot Trial to Evaluate the Efficacy of PRM-151 in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF).. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004782-24	A1 Abweichende Population
(181)	2014-005016-42	„Multicenter, prospective, open label study , in patients with non small cell lung cancer (NSCLC), stage IIIB / IV or recurrent, after the failure of first line chemotherapy in which it's possible [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005016-42	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(182)	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	A1 Abweichende Population
(183)	2015-000640-42	A twelve week, open-label, randomised, parallel-group study evaluating safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of oral nintedanib in combination with oral pirfenidone, compared to treatment [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000640-42	A1 Abweichende Population
(184)	2015-002619-14	INSTAGE™: A 24-week, double-blind, randomized, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of oral nintedanib coadministered with oral sildenafil, compared to treatment with ninteda [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002619-14	A1 Abweichende Population
(185)	2015-003148-38	A 12-week, double blind, randomised, placebo controlled, parallel group trial followed by a single active arm phase of 40 weeks evaluating the effect of oral nintedanib 150 mg twice daily on change [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003148-38	A1 Abweichende Population
(186)	2015-003280-11	AN EXPLORATORY MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM STUDY OF THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PIRFENIDONE (ESBRIET®) IN COMBINATION WITH NINTEDANIB (OFEV®) IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003280-11	A1 Abweichende Population
(187)	2015-003360-37	A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nintedanib over 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003360-37	A1 Abweichende Population
(188)	2015-004919-20	A pilot study of nintedanib for lymphangioleiomyomatosis (LAM). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004919-20	A1 Abweichende Population
(189)	2016-000109-35	A PHASE I/II TRIAL OF COMBINATION NAB-PACLITAXEL AND NINTEDANIB OR NAB-PACLITAXEL AND PLACEBO IN RELAPSED NSCLC ADENOCARCINOMA. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000109-35	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(190)	2016-000193-38	ENGOT-EN1/FANDANGO: A randomized phase II trial of first-line combination chemotherapy with nintedanib / placebo for patients with advanced or recurrent endometrial cancer.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000193-38	A1 Abweichende Population
(191)	2016-000521-38	Nintedanib as maintenance treatment of malignant pleural mesothelioma (NEMO): a double-blind randomized phase II study of the EORTC Lung Cancer Group. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000521-38	A1 Abweichende Population
(192)	2016-000877-19	A phase ½ dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics and preliminary efficacy of DTX-SPL8783 (a docetaxel (DTX)-dendrimer conjugate) as monotherapy in patien [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000877-19	A1 Abweichende Population
(193)	2016-002093-12	A Phase II multicenter study comparing the efficacy of the oral angionenes inhibitor nintedanib with the intravenous cytotoxic compound ifosfamide for treatment of patients with advanced metastat [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002093-12	A1 Abweichende Population
(194)	2016-003403-66	An open-label extension trial to assess the long term safety of nintedanib in patients with ‘Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease’ (SSc-ILD). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003403-66	A5 Abweichender Studientyp
(195)	2017-003158-18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00011 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003158-18	A1 Abweichende Population
(196)	2017-004302-18	A Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, 26-week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of GLPG1205 in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004302-18	A1 Abweichende Population
(197)	2018-000525-32	An open-label extension trial of the long term safety of nintedanib in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000525-32	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(198)	2018-001405-87	A Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of two doses of GLPG1690 in addition to local standard of care for mi [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001405-87	A1 Abweichende Population
(199)	2018-001406-29	A Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of two doses of GLPG1690 in addition to local standard of care for mi [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001406-29	A1 Abweichende Population
(200)	2018-001747-31	A Multi-center, Randomised, Double-blind Trial of Nintedanib in Lung Transplant (LTx) recipients with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) grade 1-2. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001747-31	A1 Abweichende Population
(201)	2018-002664-73	GALACTIC-1- A randomized, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled Phase 2b study in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) investigating the efficacy and safety of TD139, [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002664-73	A1 Abweichende Population
(202)	2018-004530-14	A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the dose-exposure and safety of nintedanib per os on top of standard of care for 24 weeks, followed by open label treatment with nin [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004530-14	A1 Abweichende Population
(203)	2019-002593-31	Efficacy of Nintedanib per os as a treatment for epistaxis in HHT disease A national, randomized, multicenter phase II study EPICURE. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002593-31	A1 Abweichende Population
(204)	2019-004167-45	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study in IPF patients over 12 weeks evaluating efficacy, safety and tolerability of BI 1015550 18 mg taken orally b.i.d.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004167-45	A1 Abweichende Population
(205)	2019-004326-19	Pragmatic management of progressive disease in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004326-19	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
WHO-ICTRP			
(206)	ChiCTR2000031453	Efficacy and safety of Nintedanib esilate soft capsules in the treatment of pulmonary fibrosis in healed moderate to severe patients of novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a single-center, randomized, placebo-controlled trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031453	A1 Abweichende Population
(207)	CTRI/2011/12/002245	A clinical trial to study the safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in patients with lung fibrosis because of unknown cause. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002245	A1 Abweichende Population
(208)	CTRI/2011/12/002248	A clinical trial to study the safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in patients with lung fibrosis because of unknown cause. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002248	A1 Abweichende Population
(209)	CTRI/2013/02/003343	LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/02/003343	A1 Abweichende Population
(210)	CTRI/2017/01/007727	Study of Nintedanib and Sildenafil in advanced IPF patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007727	A1 Abweichende Population
(211)	CTRI/2017/02/007857	An active surveillance to monitor the real world safety of Nintedanib in Indian NSCLC patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007857	A1 Abweichende Population
(212)	CTRI/2017/02/007867	An active surveillance to monitor the real world safety of Nintedanib in Indian Idiopathic Pulmonary Fibrosis (a type of lung disease in which tissue deep in our lungs becomes thick and stiff, or scarred, over the time) patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007867	A1 Abweichende Population
(213)	CTRI/2018/03/012529	A study to review the safety of long term treatment with nintedanib in patients with scleroderma related lung fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012529	A5 Abweicherer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(214)	DRKS00003676	A Multicenter, Open Label, Phase I /Randomised Phase II Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of BIBF 1120 in Comparison With Oral Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003676	A1 Abweichende Population
(215)	DRKS00003756	Multicentre, Randomised, Double-blind, Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Oral BIBF 1120 Plus Standard Docetaxel Therapy Compared to Placebo Plus Standard Docetaxel Therapy in Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent Non Small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003756	A1 Abweichende Population
(216)	DRKS00003942	Multicenter, Randomised, Double-blind Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BIBF 1120 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel Compared to Placebo Plus Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003942	A1 Abweichende Population
(217)	DRKS00008383	A Double-blind, Randomised, Placebo Controlled Phase III Study of Nintedanib Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients With Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008383	A1 Abweichende Population
(218)	DRKS00010759	A Phase I/II, Randomized, Open-label, Multi-centre Study of BIBF1120 + Reirradiation (R-RT) Versus Reirradiation in the Treatment of Patients With First or Second Progression of Glioblastoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010759	A1 Abweichende Population
(219)	EUCTR2005-000317-35-DE	A double-blind, randomized Phase II study to determine efficacy and safety of oral treatment with BIBF 1120 ES 250 mg twice daily versus 150 mg twice daily in patients suffering from advanced non-small-cell lung cancer. - -. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000317-35-DE	A1 Abweichende Population
(220)	EUCTR2005-002427-14-GB	A Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of Continuous Maintenance Treatment with BIBF 1120 Following Chemotherapy in Patients with Relapsed Ovarian Cancer - -. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002427-14-GB	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(221)	EUCTR2005-003318-13-GB	A randomised clinical trial evaluating adjuvant chemotherapy with capecitabine compared to expectant treatment alone following surgery for biliary tract cancer. - BILCAP. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003318-13-GB	A1 Abweichende Population
(222)	EUCTR2005-005249-21-GB	A multi-centre 3-arm randomized phase II trial of BIBF 1120 versus BIBW 2992 versus sequential administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in patients with hormone-resistant prostate cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005249-21-GB	A1 Abweichende Population
(223)	EUCTR2006-002875-42-DE	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. - Effect of orally administered BIBF 1120 on FVC decline in IPF. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002875-42-DE	A1 Abweichende Population
(224)	EUCTR2006-004528-35-DE	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2992 50 mg once daily (BB) versus mFOLFOX7 alone as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer. - Combination of BIBF 1120, BIBW 2992 and mFOLFOX7 as first-line therapy for colorectal cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004528-35-DE	A1 Abweichende Population
(225)	EUCTR2007-004803-36-DE	LUME-Lung 1: BIBF 1120 plus docetaxel as compared to placebo plus docetaxel in 2nd line non small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004803-36-DE	A1 Abweichende Population
(226)	EUCTR2008-002072-10-HU	BIBF 1120 plus pemetrexed compared to placebo plus pemetrexed in 2nd line nonsquamous NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002072-10-HU	A1 Abweichende Population
(227)	EUCTR2008-005364-14-BE	A phase I-II study of BIBF 1120 and Folfox compared to Bevacizumab and Folfox in first line metastatic colorectal cancer patients. - BIBF 1120 vs Bevacizumab in CRC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005364-14-BE	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(228)	EUCTR2008-006831-10-DE	BIBF 1120 or placebo in combination with paclitaxel and carboplatin in first line treatment of ovarian cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006831-10-DE	A1 Abweichende Population
(229)	EUCTR2009-009516-44-GB	Compare safety and efficacy of BIBF 1120 versus sunitinib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009516-44-GB	A1 Abweichende Population
(230)	EUCTR2009-011925-14-GB	Phase I/II comparison of efficacy and safety of BBF 1120 and sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011925-14-GB	A1 Abweichende Population
(231)	EUCTR2009-013788-21-BE	A phase II open label, roll over study of the long term tolerability, safety and efficacy of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013788-21-BE	A1 Abweichende Population
(232)	EUCTR2009-013788-21-ES	Ensayo clínico de Fase II, abierto, y de extensión para evaluar la tolerabilidad a largo plazo, la seguridad y la eficacia de BIBF 1120 administrado por vía oral en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática A phase II open label, roll over study of the long term tolerability, safety and efficacy of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013788-21-ES	A1 Abweichende Population
(233)	EUCTR2010-019707-32-GB	A Phase I/II study of continuous oral treatment with BIBF 1120 added to standard gemcitabine/cisplatin therapy in first line NSCLC patients with squamous cell histology. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019707-32-GB	A1 Abweichende Population
(234)	EUCTR2010-021407-24-DK	Phase II study of BIBF 1120 in recurrent Glioblastoma multiforme. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021407-24-DK	A1 Abweichende Population
(235)	EUCTR2010-023050-37-DE	A multicenter, randomized, phase II trial: BIBF 1120 vs. placebo in patients receiving oxaliplatin plus fluorouracil and leucovorin (mFOLFOX6) for advanced, chemorefractory metastatic colorectal cancer (mCRC) - TRICC-C. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023050-37-DE	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(236)	EUCTR2010-024251-87-DE	Safety and Efficacy of BIBF 1120 at high dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024251-87-DE	A1 Abweichende Population
(237)	EUCTR2010-024252-29-FI	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). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024252-29-FI	A1 Abweichende Population
(238)	EUCTR2011-000921-61-DE	Randomisierte, unverblindete, multizentrische klinische Prüfung der Phase I/II zum Vergleich einer Re-Bestrahlung plus einer Gabe von BIBF1120 gegenüber einer alleinigen Re-Bestrahlung zur Behandlung von Patienten mit erster oder zweiter Progression eines Glioblastoms. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000921-61-DE	A1 Abweichende Population
(239)	EUCTR2011-001086-41-DE	A trial to test the effect of nintedanib together with chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001086-41-DE	A1 Abweichende Population
(240)	EUCTR2011-001649-34-ES	Ensayo Clínico para pacientes con cáncer de mama que compara BIBF 1120 frente BIBF 1120 administrado junto a paclitaxel. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001649-34-ES	A1 Abweichende Population
(241)	EUCTR2011-002766-21-GR	Long term safety study of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002766-21-GR	A1 Abweichende Population
(242)	EUCTR2011-006288-23-FR	Evaluation of efficacy and safety of using Nintedanib (Vargatef®) as part of the neoadjuvant and adjuvant treatment surrounding interval debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006288-23-FR	A1 Abweichende Population
(243)	EUCTR2012-004076-19-BE	ENGOT-cx1/BGOG-cx1: „Randomized double-blind Phase II study comparing 3-weekly carboplatin + paclitaxel with or without concomitant and maintenance nintedanib (NINTEDANIB) in advanced or recurrent cervical carcinoma.“. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004076-19-BE	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(244)	EUCTR2012-004895-21-GB	A study to investigate a new drug called Nintedanib for patients who have bladder cancer that has spread to the deeper walls of the bladder. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004895-21-GB	A1 Abweichende Population
(245)	EUCTR2012-005201-48-DE	Nintedanib (BIBF 1120) in Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005201-48-DE	A1 Abweichende Population
(246)	EUCTR2013-002109-73-GB	NiCCC - A Randomised Phase II Study Of Nintedanib (BIBF1120) Compared To Chemotherapy in Patients With Recurrent Clear Cell Carcinoma Of The Ovary Or Endometrium. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002109-73-GB	A1 Abweichende Population
(247)	EUCTR2013-004324-11-ES	Study with BIBF1120 in lung cancer patients with an abnormal fibroblast growth factor-1 receptor (NVALT-15 study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004324-11-ES	A1 Abweichende Population
(248)	EUCTR2013-004324-11-NL	Study with BIBF1120 in lung cancer patients with an abnormal fibroblast growth factor-1 receptor (NVALT-15 study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004324-11-NL	A1 Abweichende Population
(249)	EUCTR2013-004458-34-DE	Clinical Trial to investigate the efficacy and safety of nintedanib/vargatef when combined with paclitaxel (chemotherapy) for treatment of patients suffering from metastatic melanoma with BRAF wildtyp. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004458-34-DE	A1 Abweichende Population
(250)	EUCTR2014-003891-22-AT	Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients progressing after first-line chemotherapy (CTX): angiogenic biomarker identification, phase II trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003891-22-AT	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(251)	EUCTR2014-005016-42-IT	„Multicenter, prospective, open label study , in patients with non small cell lung cancer (NSCLC), stage IIIB / IV or recurrent, after the failure of first line chemotherapy in which it’s possible a treatment that evaluates the effectiveness and the safety of oral BIBF 1120 in combination with standard docetaxel therapy, which can be administered (at the discretion of the referring physician) with tri-weekly or weekly schedule. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005016-42-IT	A1 Abweichende Population
(252)	EUCTR2015-000640-42-FR	Safety, tolerability and PK of nintedanib in combination with pirfenidone in IPF. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000640-42-FR	A1 Abweichende Population
(253)	EUCTR2015-002619-14-DE	Efficacy and safety of nintedanib when co-administered with sildenafil in IPF patients with advanced lung function impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002619-14-DE	A1 Abweichende Population
(254)	EUCTR2015-003148-38-ES	Effect of nintedanib on biomarkers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003148-38-ES	A1 Abweichende Population
(255)	EUCTR2015-003148-38-FR	Effect of nintedanib on biomarkers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003148-38-FR	A1 Abweichende Population
(256)	EUCTR2015-003148-38-GB	Effect of nintedanib on biomarkers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003148-38-GB	A1 Abweichende Population
(257)	EUCTR2015-003280-11-DE	A Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone (Esbriet) in Combination with Nintedanib (Ofev) in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003280-11-DE	A1 Abweichende Population
(258)	EUCTR2015-003360-37-ES	Efficacy and safety of nintedanib in patients with PF-ILD. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003360-37-ES	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(259)	EUCTR2015-003360-37-FR	Efficacy and safety of nintedanib in patients with PF-ILD. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003360-37-FR	A1 Abweichende Population
(260)	EUCTR2015-004919-20-IT	A pilot study of nintedanib for lymphangiomyomatosis (LAM). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004919-20-IT	A1 Abweichende Population
(261)	EUCTR2016-000109-35-GB	A Phase I-II Trial of Combination Nab-paclitaxel and Nintedanib or Nab-paclitaxel and Placebo in Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma - N3 Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000109-35-GB	A1 Abweichende Population
(262)	EUCTR2016-000193-38-SE	ENGOT-EN1/FANDANGO: A randomized double-blind phase II trial of combination chemotherapy with nintedanib or placebo for patients with endometrial cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000193-38-SE	A1 Abweichende Population
(263)	EUCTR2016-000521-38-GB	Nintedanib as maintenance treatment of malignant cancer of the pleura. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000521-38-GB	A1 Abweichende Population
(264)	EUCTR2016-000877-19-GB	A phase ½ study in which, DTX-SPL8783, the trial medication will be administered (alone or in combination with nintedanib) in order to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics (distribution of DTX-SPL8783 in the body) and efficacy in patients with advanced malignant tumours. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000877-19-GB	A1 Abweichende Population
(265)	EUCTR2016-003403-66-NL	A trial to evaluate the safety of long term treatment with nintedanib in patients with scleroderma related lung fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003403-66-NL	A5 Studientyp
(266)	EUCTR2018-000525-32-ES	A follow-up study investigating long term treatment with nintedanib in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000525-32-ES	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(267)	EUCTR2018-001747-31-FR	A Multi-center, Randomised, Double-blind Trial of Nintedanib in Lung Transplant (LTx) recipients with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) grade 1-2. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001747-31-FR	A1 Abweichende Population
(268)	EUCTR2018-004530-14-ES	A study to find out how nintedanib is taken up in the body and how well it is tolerated in children and adolescents with Interstitial Lung Disease (ILD). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004530-14-ES	A1 Abweichende Population
(269)	EUCTR2019-004326-19-FR	Management of Progressive Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004326-19-FR	A5 Studientyp
(270)	ISRCTN50772895	A study of Nintedanib compared to chemotherapy in patients with recurrent Clear Cell Carcinoma of the ovary or endometrium. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN50772895	A1 Abweichende Population
(271)	ISRCTN56349930	NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder cancEr. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN56349930	A1 Abweichende Population
(272)	JPRN-JapicCTI-163374	Nintedanib (BIBF 1120) in Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163374	A1 Abweichende Population
(273)	JPRN-jRCTs031190119	A phase II Study of CBDCA + ETP + Nintedanib for SCLC with IPF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190119	A1 Abweichende Population
(274)	JPRN-jRCTs071180049	Japanese Intergroup Study of Nintedanib for NSCLC with IPF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180049	A1 Abweichende Population
(275)	JPRN-UMIN000017114	Multicenter Phase 1b/2 Trial of Nintedanib with TAS-102 in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) who had the progression or intolerant to standard therapies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017114	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(276)	JPRN-UMIN000019436	Randomized Phase 2 study of Nintedanib and Pirfenidone versus Nintedanib following a clinically meaningful decline in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis administering pirfenidone. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019436	A1 Abweichende Population
(277)	JPRN-UMIN000019751	Prospective study of predictor for efficiency of treatment with Nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019751	A1 Abweichende Population
(278)	JPRN-UMIN000020682	The comparison of the efficacy and safety of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020682	A1 Abweichende Population
(279)	JPRN-UMIN000020722	Prospective study of efficiency of fibrosis score in computed tomography as predictor after treatment with Nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020722	A1 Abweichende Population
(280)	JPRN-UMIN000021036	Effects of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis - analysis on long term prognosis and predictive factors -. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021036	A1 Abweichende Population
(281)	JPRN-UMIN000021591	The pilot study of Nintedanib and Carboplatin plus Paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021591	A5 Abweicherer Studientyp
(282)	JPRN-UMIN000022232	Prospective observational study to predict sensitive marker after administration of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022232	A1 Abweichende Population
(283)	JPRN-UMIN000026376	Long-term Effect of Pulmonary Rehabilitation under Nintedanib treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026376	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(284)	JPRN-UMIN000026799	A randomized phase 3 study of carboplatin plus nab-paclitaxel with or without nintedanib for advanced non-small-cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026799	A1 Abweichende Population
(285)	JPRN-UMIN000036457	Exploratory study of blood biomarkers to predict the therapeutic effect of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036457	A1 Abweichende Population
(286)	JPRN-UMIN000038192	Safety and tolerability of Nintedanib in Japanese patients with early stage of idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038192	A5 Studientyp
(287)	JPRN-UMIN000039537	An observation study of perioperative nintedanib therapy in patients with non-small-cell lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039537	A5 Studientyp
(288)	JPRN-UMIN000039605	Nintedanib treatment for the patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease-a prospective observational study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039605	A5 Studientyp
(289)	KCT0003443	Open/ multicenter/single arm/ phase II/ biomarker driven umbrella trial for head and neck squamous cell carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003443	A1 Abweichende Population
(290)	NCT00514683	Safety And Efficacy of BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514683	A1 Abweichende Population
(291)	NCT00706628	A Multi-centre 3-arm Randomised Phase II Trial of BIBF 1120 Versus BIBW 2992 Versus Sequential Administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Hormone-resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00706628	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(292)	NCT00710762	A Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of Continuous Maintenance Treatment With BIBF 1120 Following Chemotherapy in Patients With Relapsed Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00710762	A1 Abweichende Population
(293)	NCT00715403	A Phase I/II Open Label Extension Study of BIBF 1120 Administered Orally Once or Twice Daily to Establish Safety, Pharmacokinetics and Efficacy in Patients With Advanced Solid Tumours and Clinical Benefit From Previous Therapy With BIBF 1120. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00715403	A1 Abweichende Population
(294)	NCT00730821	Phase I of BIBW 2992/BIBF 1120 Combination Therapy in Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730821	A1 Abweichende Population
(295)	NCT00801294	A Phase II Trial of Weekly Alternating Sequential Administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00801294	A1 Abweichende Population
(296)	NCT00876460	BIBF 1120 + Docetaxel (Japan) in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer, Phase I. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00876460	A1 Abweichende Population
(297)	NCT00979576	BIBF 1120 in Combination With Pemetrexed in Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00979576	A1 Abweichende Population
(298)	NCT00987935	A Phase I / II Trial of Nintedanib in Asian Hepatocellular Carcinoma Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00987935	A1 Abweichende Population
(299)	NCT00998296	Phase I Dose Escalation Study of Concomitant BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00998296	A1 Abweichende Population
(300)	NCT01022853	Combination of BI6727 (Volasertib) and BIBF1120 in Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01022853	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(301)	NCT01024920	Compare Safety and Efficacy of BIBF 1120 Versus Sunitinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024920	A1 Abweichende Population
(302)	NCT01136174	Safety and PK Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With IPF. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01136174	A1 Abweichende Population
(303)	NCT01225887	Nintedanib in Treating Patients With Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225887	A1 Abweichende Population
(304)	NCT01251484	BIBF 1120 in Recurrent Glioblastoma Multiforme. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01251484	A1 Abweichende Population
(305)	NCT01314105	BIBF 1120 + Carboplatin/Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Patients With Advanced Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01314105	A1 Abweichende Population
(306)	NCT01329549	Dose Escalation Study of BIBF 1120 in Combination With Carboplatin and PLD in Relapsed Ovarian Cancer (OC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01329549	A1 Abweichende Population
(307)	NCT01346540	A Phase I/II Study of Continuous Oral Treatment With BIBF 1120 Added to Standard Gemcitabine/Cisplatin Therapy in First Line NSCLC Patients With Squamous Cell Histology. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01346540	A1 Abweichende Population
(308)	NCT01349296	BIBF 1120 and RAD001 in Solid Tumors - Phase I. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01349296	A1 Abweichende Population
(309)	NCT01362361	TRICC-C (AIO-KRK-0111): BIBF 1120 Versus Placebo in Patients Receiving Oxaliplatin Plus Fluorouracil and Leucovorin (mFOLFOX6) for Advanced, Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362361	A1 Abweichende Population
(310)	NCT01380782	BIBF 1120 for Recurrent High-Grade Gliomas. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01380782	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(311)	NCT01417156	Safety and PK Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With IPF: Follow up Study From 1199.31(NCT01136174). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01417156	A1 Abweichende Population
(312)	NCT01441297	BIBF 1120 as Second Line Treatment for Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441297	A1 Abweichende Population
(313)	NCT01484080	Neoadjuvant Paclitaxel Versus BIBF 1120 Priming Followed by BIBF 1120 Plus Paclitaxel in Early HER-2 Negative Breast Cancer With Proteomic and Dynamic Imaging Correlates. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484080	A1 Abweichende Population
(314)	NCT01485874	Doxorubicin + BIBF 1120 in Patients for Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485874	A1 Abweichende Population
(315)	NCT01548924	Determination of Dose of Antiangiogenic Multitargeted DOVITINIB (TKI258) Plus Paclitaxel in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01548924	A1 Abweichende Population
(316)	NCT01583322	Vargatef in Addition to First Line Chemotherapy With Interval Debulking Surgery in Patients With Ovarian Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01583322	A1 Abweichende Population
(317)	NCT01594125	Dose Escalation Study of Nintedanib (BIBF 1120) in Japanese Patients With Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01594125	A1 Abweichende Population
(318)	NCT01610869	Low Dose Cyclophosphamide +/- Nintedanib in Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01610869	A1 Abweichende Population
(319)	NCT01619085	Extension Trial of the Long Term Safety of BIBF 1120 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619085	A1 Abweichende Population
(320)	NCT01658462	Phase II Study of Docetaxel +/- Nintedanib in Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01658462	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(321)	NCT01666600	NOA-12: BIBF1120 and R-RT in Glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01666600	A1 Abweichende Population
(322)	NCT01679613	Investigation of Drug-drug Interaction of Nintedanib and Ketoconazole in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01679613	A1 Abweichende Population
(323)	NCT01683682	An Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Carboplatin and Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV (VENUS-2). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01683682	A1 Abweichende Population
(324)	NCT01684111	An Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non Small Lung Cell Cancer - Stage IV (VENUS-1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01684111	A1 Abweichende Population
(325)	NCT01770392	Relative Bioavailability of a Single Dose of Nintedanib Given Alone and in Combination With Multiple Doses of Rifampicin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01770392	A1 Abweichende Population
(326)	NCT01788982	Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01788982	A1 Abweichende Population
(327)	NCT01890265	Evaluate the Safety and Efficacy of FG-3019 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890265	A1 Abweichende Population
(328)	NCT01907100	Nintedanib (BIBF 1120) in Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907100	A1 Abweichende Population
(329)	NCT01948141	Nintedanib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Up to Two Previous Chemotherapy Regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01948141	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(330)	NCT01951846	To Determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) of BIBF 1120 in Patients With Solid Tumours. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951846	A1 Abweichende Population
(331)	NCT01979952	Nintedanib Twice Daily vs Placebo in Patients Diagnosed With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979952	A1 Abweichende Population
(332)	NCT02009579	ENGOT-cx1/BGOG-cx1: 3 Weekly Carboplatin/Paclitaxel With or Without Nintedanib in Cervix Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009579	A1 Abweichende Population
(333)	NCT02149108	Nintedanib (BIBF 1120) vs Placebo in Refractory Metastatic Colorectal Cancer (LUME-Colon 1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02149108	A1 Abweichende Population
(334)	NCT02152059	A Study to Evaluate the Good and Bad Effects of BIBF1120 in Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Previously Benefited From First-line Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152059	A1 Abweichende Population
(335)	NCT02171156	Expanded Access Program of Nintedanib in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (EAP). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02171156	A1 Abweichende Population
(336)	NCT02182050	Efficacy and Safety of Oral Treatment With BIBF 1120 ES in Advanced Non-small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182050	A1 Abweichende Population
(337)	NCT02182063	A Study With BIBF 1120 in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182063	A1 Abweichende Population
(338)	NCT02182076	Pharmacokinetics/Bioavailability of BIBF 1120 Administered to Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182076	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(339)	NCT02182102	Dose Escalation of BIBF 1120 Combined With Pemetrexed in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182102	A1 Abweichende Population
(340)	NCT02182128	A Dose-escalation Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182128	A1 Abweichende Population
(341)	NCT02182141	An Dose Escalation Study of BIBF 1120 Administered in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182141	A1 Abweichende Population
(342)	NCT02182154	Metabolism and Pharmacokinetics of [14C]-BIBF 1120 in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182154	A1 Abweichende Population
(343)	NCT02182193	Safety and Relative Bioavailability of BIBF 1120 Soft Gelatine Capsules Charge 1, BIBF 1120 Soft Gelatine Capsules Charge 2 and BIBF 1120 Drinking Solution in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182193	A1 Abweichende Population
(344)	NCT02182206	An Dose Escalation Study of Treatment With BIBF 1120 in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182206	A1 Abweichende Population
(345)	NCT02182219	Oral Treatment With BIBF 1120 Together With Docetaxel and Prednisone in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182219	A1 Abweichende Population
(346)	NCT02182232	A Dose Escalation Study of BIBF 1120 Together With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Stage Non-small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182232	A1 Abweichende Population
(347)	NCT02182245	Dose Escalation Study of BIBF 1120 in Patients With Advanced Gynaecological Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182245	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(348)	NCT02182258	Safety and Tolerability Study of BIBF 1120 as Intravenous Infusion and Absolute Bioavailability of BIBF 1120 as Soft Gelatine Capsule in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182258	A1 Abweichende Population
(349)	NCT02191865	Nintedanib in Volunteers With Hepatic Impairment Compared With Healthy Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191865	A1 Abweichende Population
(350)	NCT02225405	Cisplatin, Docetaxel, and Nintedanib Before Surgery in Treating Patients With Previously Untreated Stage IB-IIIa Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225405	A1 Abweichende Population
(351)	NCT02230982	Expanded Access Program of Nintedanib in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02230982	A1 Abweichende Population
(352)	NCT02231164	LUME-Columbus: Nintedanib Plus Docetaxel in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Translational Research. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231164	A1 Abweichende Population
(353)	NCT02234596	Nintedanib in Patients With Advanced Esophagogastric Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02234596	A1 Abweichende Population
(354)	NCT02278978	BIBF1120 in Patients With Advanced FGFR3 Mutated, Overexpressed, or Wild Type Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278978	A1 Abweichende Population
(355)	NCT02299141	Nintedanib in Molecularly Selected Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299141	A1 Abweichende Population
(356)	NCT02300298	Nintedanib Plus Docetaxel in Japanese Patients With Adenocarcinoma Subtype Non-small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300298	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(357)	NCT02308553	Efficacy and Safety of Nintedanib Combined With Paclitaxel Chemotherapy for Patients With BRAF wt Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308553	A1 Abweichende Population
(358)	NCT02389764	Nintedanib For HER2-Negative Metastatic Inflammatory Breast Cancer (MIBC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389764	A1 Abweichende Population
(359)	NCT02393755	Nintedanib and Capecitabine in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393755	A1 Abweichende Population
(360)	NCT02399215	Nintedanib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02399215	A1 Abweichende Population
(361)	NCT02452463	Nintedanib Compared With Placebo in Treating Against Radiation-Induced Pneumonitis in Patients With Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery and Are Undergoing Chemoradiation Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452463	A1 Abweichende Population
(362)	NCT02496585	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nintedanib (BIBF 1120) + Prednisone Taper in Patients With Radiation Pneumonitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496585	A1 Abweichende Population
(363)	NCT02531737	Nintedanib (Vargatef®) Plus Docetaxel in Second Line of Treatment in Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531737	A1 Abweichende Population
(364)	NCT02551068	High Oxygen Delivery to Preserve Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients Treated With Nintedanib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551068	A1 Abweichende Population
(365)	NCT02558387	Trial of BIBF1120 (Nintedanib) in Patients With Recurrent or Metastatic Salivary Gland Cancer of the Head and Neck. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558387	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(366)	NCT02568449	Nintedanib in Treating Patients With Malignant Pleural Mesothelioma That Is Recurrent. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568449	A1 Abweichende Population
(367)	NCT02572752	Relative Bioavailability of 2 Oral Formulations of Nintedanib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572752	A1 Abweichende Population
(368)	NCT02606877	A Study to Compare the Amount of Nintedanib and Pirfenidone in the Blood When Nintedanib and Pirfenidone Are Given Separately or in Combination. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606877	A1 Abweichende Population
(369)	NCT02607722	All-Case Surveillance of Ofev in Patients With IPF in Japan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607722	A1 Abweichende Population
(370)	NCT02619162	Nintedanib+Letrozole in Postmenopausal Women With Breast Cancer: Clinical Trial Safety and Pharmacodynamics. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619162	A1 Abweichende Population
(371)	NCT02665143	A Randomized Trial of a Combination of Nintedanib/Placebo in Combination With Induction Chemotherapy for Patients With Refractory or First Relapse Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02665143	A1 Abweichende Population
(372)	NCT02667704	Influence of Bosentan on the Pharmacokinetics of Nintedanib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02667704	A1 Abweichende Population
(373)	NCT02668393	Nintedanib and Weekly Docetaxel in Lung Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668393	A1 Abweichende Population
(374)	NCT02730416	Combination Chemotherapy With Nintedanib / Placebo in Endometrial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730416	A1 Abweichende Population
(375)	NCT02751385	Investigation of the Effect of Nintedanib on the Pharmacokinetics of a Combination of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02751385	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(376)	NCT02780700	Nintedanib Alone or in Combination With Capecitabine in Refractory Metastatic Colorectal Cancer [LUME-Colon 2]. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780700	A1 Abweichende Population
(377)	NCT02788474	Effect of Nintedanib on Biomarkers of Extracellular Matrix Turnover in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Limited Forced Vital Capacity Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02788474	A1 Abweichende Population
(378)	NCT02802345	Efficacy and Safety of Nintedanib When Co-administered With Sildenafil in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients With Advanced Lung Function Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02802345	A1 Abweichende Population
(379)	NCT02808247	Ph II Nintedanib vs. Ifosfamide in Soft Tissue Sarcoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02808247	A1 Abweichende Population
(380)	NCT02835833	Study of Nintedanib Plus Bevacizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835833	A1 Abweichende Population
(381)	NCT02856425	Trial Of Pembrolizumab And Nintedanib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856425	A1 Abweichende Population
(382)	NCT02856867	Nintedanib Plus mFOLFOX6 for Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Adenocarcinoma (MEGAN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856867	A1 Abweichende Population
(383)	NCT02863055	Nintedanib as Switch Maintenance Treatment of Pleural Malignant Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863055	A1 Abweichende Population
(384)	NCT02902484	Study of Nintedanib and Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902484	A1 Abweichende Population
(385)	NCT02999178	Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999178	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(386)	NCT03017885	Post Marketing Surveillance of Nintedanib in Indian Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) After First-line Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03017885	A1 Abweichende Population
(387)	NCT03047031	Post Marketing Surveillance of Nintedanib in Indian Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047031	A1 Abweichende Population
(388)	NCT03062943	A Study of Nintedanib for LymphAngioleiomyomatosis (LAM). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03062943	A1 Abweichende Population
(389)	NCT03242759	Non-Interventional Study (NIS) Collecting Experiences For IPF in Taiwan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242759	A1 Abweichende Population
(390)	NCT03281200	Chart Review Study to Describe the Clinical Profile of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Patients Treated With Nintedanib (OFEV®) in Real-world Practice in Spain. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03281200	A1 Abweichende Population
(391)	NCT03283007	Nintedanib in Lung Transplant Recipients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Grade 1-2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283007	A1 Abweichende Population
(392)	NCT03287947	LCI-GI-APX-NIN-001: Nintedanib in Metastatic Appendiceal Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03287947	A1 Abweichende Population
(393)	NCT03292250	Korean Cancer Study Group: Translational Biomarker Driven Umbrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC)]. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292250	A1 Abweichende Population
(394)	NCT03313180	A Trial to Evaluate the Safety of Long Term Treatment With Nintedanib in Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313180	A5 Abweicher Studentyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(395)	NCT03361319	Combination Nab-paclitaxel (N-P) and Nintedanib or N-P and Placebo in Relapsed NSCLC Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361319	A1 Abweichende Population
(396)	NCT03363815	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of CC-90001 on the Pharmacokinetics of Omeprazole, Midazolam, Warfarin, Rosuvastatin, Metformin, Digoxin, and Nintedanib in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363815	A1 Abweichende Population
(397)	NCT03377023	Phase I/II Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Nintedanib in Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377023	A1 Abweichende Population
(398)	NCT03513484	Nintedanib and Azacitidine in Treating Participants With HOX Gene Overexpression Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513484	A1 Abweichende Population
(399)	NCT03562416	Continuation of Nintedanib After Single Lung Transplantation in IPF Subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562416	A1 Abweichende Population
(400)	NCT03675581	A Study to Test Whether Nintedanib Influences the Components of Birth-control Pills in Women With Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675581	A5 Abweicherer Studientyp
(401)	NCT03710824	Investigating Trends in Quality of Life in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Under Treatment With Nintedanib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710824	A1 Abweichende Population
(402)	NCT03717012	Study of Pulmonary Rehabilitation in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03717012	A1 Abweichende Population
(403)	NCT03805477	Nintedanib in Patients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03805477	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(404)	NCT03820726	A Follow-up Study Investigating Long Term Treatment With Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820726	A5 Abweichender Studientyp
(405)	NCT03843892	An Expanded Access Program to Provide Nintedanib to Patients With Non-IPF ILD Who Have no Alternative Treatment Possibilities. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03843892	A5 Abweichender Studientyp
(406)	NCT03939520	Management of Progressive Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939520	A1 Abweichende Population
(407)	NCT03954782	Efficacy of Nintedanib Per os as a Treatment for Epistaxis in HHT Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954782	A1 Abweichende Population
(408)	NCT03958071	A Study Based on Medical Records That Looks at the Characteristics of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients Grouped by the Type of Medication They Are Taking. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03958071	A1 Abweichende Population
(409)	NCT04161014	The Nintedanib in Progressive Pneumoconiosis Study (NiPPS): a Collaborative NSW Treatment Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161014	A5 Studientyp
(410)	NCT04325217	Post-marketing Surveillance on Long Term Use of Ofev Capsules in Systemic Scleroderma Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) in Japan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04325217	A5 Studientyp
(411)	NCT04338802	Efficacy and Safety of Nintedanib in the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Patients With Moderate to Severe COVID -19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338802	A1 Abweichende Population
(412)	NTR4588	Treatment with BIBF1120 capsules lung carcinoma patients with an abnormal fibroblast growth factor-1 receptor (NVALT15). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4588	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(413)	PER-003-09	BIBF 1120 plus pemetrexed compared to placebo plus pemetrexed in 2nd line nonsquamous NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-003-09	A1 Abweichende Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-118: Übersicht ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-7
clinicaltrials.gov	230	229 (Position 1-229)	1
EU-CTR	84	83 (Position 230-312)	1
WHO-ICTRP	345	341 (Position 313-653)	4
Summe	$\Sigma=659$	$\Sigma=653$	$\Sigma=6$

Tabelle 4-119: Ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00001596	Oral Pirfenidone for the Pulmonary Fibrosis of Hermansky-Pudlak Syndrome. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001596	A1 Abweichende Population
(2)	NCT00001959	Pirfenidone to Treat Kidney Disease (Focal Segmental Glomerulosclerosis). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001959	A1 Abweichende Population
(3)	NCT00011076	Pirfenidone to Treat Hypertrophic Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00011076	Population
(4)	NCT00020631	Pirfenidone in Treating Patients With Fibrosis Caused by Radiation Therapy for Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020631	A5 Abweichender Studientyp
(5)	NCT00053937	Pirfenidone in Treating Young Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053937	A1 Abweichende Population
(6)	NCT00063583	Pirfenidone: A New Drug to Treat Kidney Disease in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063583	A1 Abweichende Population
(7)	NCT00076102	Pirfenidone in Children and Young Adults With Neurofibromatosis Type I and Progressive Plexiform Neurofibromas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076102	A5 Abweichender Studientyp
(8)	NCT00080223	Safety Study of Oral Pirfenidone in Patients With Pulmonary Fibrosis/Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080223	A5 Abweichender Studientyp
(9)	NCT00287716	Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287716	A1 Abweichende Population
(10)	NCT00287729	Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287729	A1 Abweichende Population
(11)	NCT00332033	Development of a Non-Invasive Treatment for Uterine Leiomyoma (Fibroids). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00332033	A1 Abweichende Population
(12)	NCT00514683	Safety And Efficacy of BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514683	A1 Abweichende Population
(13)	NCT00662038	Open-Label Study of the Long Term Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662038	A5 Abweichender Studientyp
(14)	NCT00706628	A Multi-centre 3-arm Randomised Phase II Trial of BIBF 1120 Versus BIBW 2992 Versus Sequential Administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Hormone-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706628	A1 Abweichende Population
(15)	NCT00710762	A Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of Continuous Maintenance Treatment With BIBF 1120 Following Chemotherapy in Patients With Relapsed Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710762	
(16)	NCT00715403	A Phase I/II Open Label Extension Study of BIBF 1120 Administered Orally Once or Twice Daily to Establish Safety, Pharmacokinetics and Efficacy in Patients With Advanced Solid Tumours and Clinical Benefit From Previous Therapy With BIBF 1120. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715403	A1 Abweichende Population
(17)	NCT00730821	Phase I of BIBW 2992/BIBF 1120 Combination Therapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730821	A1 Abweichende Population
(18)	NCT00754780	Clinical Trial of Pirfenidone in Adult Patients With Neurofibromatosis 1. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754780	A5 Abweichender Studientyp
(19)	NCT00801294	A Phase II Trial of Weekly Alternating Sequential Administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801294	A1 Abweichende Population
(20)	NCT00805194	LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2 nd Line Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00805194	A1 Abweichende Population
(21)	NCT00806819	Lume Lung 2 : BIBF 1120 Plus Pemetrexed Compared to Placebo Plus Pemetrexed in 2 nd Line Nonsquamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806819	A1 Abweichende Population
(22)	NCT00876460	BIBF 1120 + Docetaxel (Japan) in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer, Phase I. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00876460	A1 Abweichende Population
(23)	NCT00904839	BIBF 1120 Versus Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904839	A1 Abweichende Population
(24)	NCT00979576	BIBF 1120 in Combination With Pemetrexed in Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00979576	A1 Abweichende Population
(25)	NCT00987935	A Phase I / II Trial of Nintedanib in Asian Hepatocellular Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987935	A1 Abweichende Population
(26)	NCT00998296	Phase I Dose Escalation Study of Concomitant BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Advanced Solid Tumours.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998296	A1 Abweichende Population
(27)	NCT01004003	Phase I/II Comparison of Efficacy and Safety of BIBF 1120 and Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma.	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004003	Population
(28)	NCT01015118	LUME-Ovar 1: Nintedanib (BIBF 1120) or Placebo in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in First Line Treatment of Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015118	A1 Abweichende Population
(29)	NCT01022853	Combination of BI6727 (Volasertib) and BIBF1120 in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022853	A1 Abweichende Population
(30)	NCT01024920	Compare Safety and Efficacy of BIBF 1120 Versus Sunitinib.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024920	A1 Abweichende Population
(31)	NCT01136174	Safety and PK Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With IPF. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136174	A6 Zu kurze Studiendauer
(32)	NCT01170065	Roll Over Study From 1199.30 BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170065	A5 Abweichender Studientyp
(33)	NCT01225887	Nintedanib in Treating Patients With Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225887	A1 Abweichende Population
(34)	NCT01251484	BIBF 1120 in Recurrent Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251484	A1 Abweichende Population
(35)	NCT01314105	BIBF 1120 + Carboplatin/Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Patients With Advanced Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314105	A1 Abweichende Population
(36)	NCT01329549	Dose Escalation Study of BIBF 1120 in Combination With Carboplatin and PLD in Relapsed Ovarian Cancer (OC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329549	A1 Abweichende Population
(37)	NCT01335464	Safety and Efficacy of BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335464	A1 Abweichende Population
(38)	NCT01335477	Safety and Efficacy of BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients II. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335477	A1 Abweichende Population
(39)	NCT01346540	A Phase I/II Study of Continuous Oral Treatment With BIBF 1120 Added to Standard Gemcitabine/Cisplatin Therapy in First Line NSCLC Patients With Squamous Cell Histology.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346540	
(40)	NCT01349296	BIBF 1120 and RAD001 in Solid Tumors - Phase I. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349296	A1 Abweichende Population
(41)	NCT01362361	TRICC-C (AIO-KRK-0111): BIBF 1120 Versus Placebo in Patients Receiving Oxaliplatin Plus Fluorouracil and Leucovorin (mFOLFOX6) for Advanced, Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362361	A1 Abweichende Population
(42)	NCT01366209	Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366209	A1 Abweichende Population
(43)	NCT01380782	BIBF 1120 for Recurrent High-Grade Gliomas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380782	A1 Abweichende Population
(44)	NCT01417156	Safety and PK Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With IPF: Follow up Study From 1199.31(NCT01136174). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01417156	A5 Abweichender Studientyp
(45)	NCT01441297	BIBF 1120 as Second Line Treatment for Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441297	A1 Abweichende Population
(46)	NCT01484080	Neoadjuvant Paclitaxel Versus BIBF 1120 Priming Followed by BIBF 1120 Plus Paclitaxel in Early HER-2 Negative Breast Cancer With Proteomic and Dynamic Imaging Correlates. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484080	A1 Abweichende Population
(47)	NCT01485874	Doxorubicin + BIBF 1120 in Patients for Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485874	A1 Abweichende Population
(48)	NCT01488344	Phase I/II Trial: BIBF 1120 Added to Low-dose Cytarabine in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488344	A1 Abweichende Population
(49)	NCT01504334	Safety and Efficacy Study of Pirfenidone to Treat Idiopathic Pulmonary Fibrosis(IPF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504334	A1 Abweichende Population
(50)	NCT01548924	Determination of Dose of Antiangiogenic Multitargeted DOVITINIB (TKI258) Plus Paclitaxel in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548924	A1 Abweichende Population
(51)	NCT01583322	Vargatef in Addition to First Line Chemotherapy With Interval Debulking Surgery in Patients With Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583322	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(52)	NCT01594125	Dose Escalation Study of Nintedanib (BIBF 1120) in Japanese Patients With Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594125	A1 Abweichende Population
(53)	NCT01610869	Low Dose Cyclophosphamide +/- Nintedanib in Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610869	A1 Abweichende Population
(54)	NCT01619085	Extension Trial of the Long Term Safety of BIBF 1120 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619085	A5 Abweichender Studientyp
(55)	NCT01658462	Phase II Study of Docetaxel +/- Nintedanib in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658462	A1 Abweichende Population
(56)	NCT01666600	NOA-12: BIBF1120 and R-RT in Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01666600	A1 Abweichende Population
(57)	NCT01669798	BIBF 1120 in Bevacizumab Resistant, Persistent, or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01669798	A1 Abweichende Population
(58)	NCT01679613	Investigation of Drug-drug Interaction of Nintedanib and Ketoconazole in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01679613	A1 Abweichende Population
(59)	NCT01683682	An Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Carboplatin and Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV (VENUS-2). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683682	A1 Abweichende Population
(60)	NCT01684111	An Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non Small Lung Cell Cancer - Stage IV (VENUS-1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684111	A1 Abweichende Population
(61)	NCT01695408	Investigating Significant Health Trends in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695408	A5 Abweichender Studientyp
(62)	NCT01714232	Evaluation of Blood Glucose Meter Systems. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714232	A1 Abweichende Population
(63)	NCT01751022	Attain Performa™ Quadripolar Lead Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751022	A1 Abweichende Population
(64)	NCT01770392	Relative Bioavailability of a Single Dose of Nintedanib Given Alone and in Combination With Multiple Doses of Rifampicin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01770392	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(65)	NCT01788982	Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788982	A1 Abweichende Population
(66)	NCT01872689	A Study of Lebrikizumab in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01872689	A1 Abweichende Population
(67)	NCT01890265	Evaluate the Safety and Efficacy of FG-3019 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890265	A1 Abweichende Population
(68)	NCT01907100	Nintedanib (BIBF 1120) in Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907100	A1 Abweichende Population
(69)	NCT01909687	Assessment of Blood Glucose Monitoring Systems. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909687	A1 Abweichende Population
(70)	NCT01933334	Safety and Tolerability of Pirfenidone in Participants With Systemic Sclerosis–Related Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) (LOTUSS). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933334	A6 Zu kurze Studiendauer
(71)	NCT01948141	Nintedanib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Up to Two Previous Chemotherapy Regimens. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01948141	A1 Abweichende Population
(72)	NCT01951846	To Determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) of BIBF 1120 in Patients With Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951846	A1 Abweichende Population
(73)	NCT01979952	Nintedanib Twice Daily vs Placebo in Patients Diagnosed With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979952	A1 Abweichende Population
(74)	NCT02009293	The Effect of Pirfenidone on Cough in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009293	A2 Abweichende Intervention
(75)	NCT02009579	ENGOT-cx1/BGOG-cx1: 3 Weekly Carboplatin/Paclitaxel With or Without Nintedanib in Cervix Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009579	A1 Abweichende Population
(76)	NCT02135380	Evaluate Safety and Efficacy of Intravenous Autologous ADMSc for Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135380	A2 Abweichende Intervention
(77)	NCT02136992	Clinical Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov.	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136992	Population
(78)	NCT02141087	Expanded Access Program (EAP): Allow Patients in the US With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Access to Pirfenidone. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141087	A5 Abweichender Studientyp
(79)	NCT02149108	Nintedanib (BIBF 1120) vs Placebo in Refractory Metastatic Colorectal Cancer (LUME-Colon 1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02149108	A1 Abweichende Population
(80)	NCT02152059	A Study to Evaluate the Good and Bad Effects of BIBF1120 in Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Previously Benefited From First-line Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152059	A1 Abweichende Population
(81)	NCT02161952	Pirfenidone, an Antifibrotic and Antiinflammatory Drug. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161952	A1 Abweichende Population
(82)	NCT02171156	Expanded Access Program of Nintedanib in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (EAP). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02171156	A5 Abweichender Studientyp
(83)	NCT02178527	Podiatry Intervention to Reduce Falls in Elderly Care Trial (PIRFECT). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178527	A1 Abweichende Population
(84)	NCT02182050	Efficacy and Safety of Oral Treatment With BIBF 1120 ES in Advanced Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182050	A1 Abweichende Population
(85)	NCT02182063	A Study With BIBF 1120 in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182063	A1 Abweichende Population
(86)	NCT02182076	Pharmacokinetics/Bioavailability of BIBF 1120 Administered to Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182076	A1 Abweichende Population
(87)	NCT02182102	Dose Escalation of BIBF 1120 Combined With Pemetrexed in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182102	A1 Abweichende Population
(88)	NCT02182128	A Dose-escalation Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182128	A1 Abweichende Population
(89)	NCT02182141	An Dose Escalation Study of BIBF 1120 Administered in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182141	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(90)	NCT02182154	Metabolism and Pharmacokinetics of [14C]-BIBF 1120 in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182154	A1 Abweichende Population
(91)	NCT02182193	Safety and Relative Bioavailability of BIBF 1120 Soft Gelatine Capsules Charge 1, BIBF 1120 Soft Gelatine Capsules Charge 2 and BIBF 1120 Drinking Solution in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182193	A1 Abweichende Population
(92)	NCT02182206	An Dose Escalation Study of Treatment With BIBF 1120 in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182206	A1 Abweichende Population
(93)	NCT02182219	Oral Treatment With BIBF 1120 Together With Docetaxel and Prednisone in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182219	A1 Abweichende Population
(94)	NCT02182232	A Dose Escalation Study of BIBF 1120 Together With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Stage Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182232	A1 Abweichende Population
(95)	NCT02182245	Dose Escalation Study of BIBF 1120 in Patients With Advanced Gynaecological Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182245	A1 Abweichende Population
(96)	NCT02182258	Safety and Tolerability Study of BIBF 1120 as Intravenous Infusion and Absolute Bioavailability of BIBF 1120 as Soft Gelatine Capsule in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182258	A1 Abweichende Population
(97)	NCT02191865	Nintedanib in Volunteers With Hepatic Impairment Compared With Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191865	A1 Abweichende Population
(98)	NCT02222376	Effect of Topic Pirfenidone in Diabetic Ulcers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222376	A1 Abweichende Population
(99)	NCT02225405	Cisplatin, Docetaxel, and Nintedanib Before Surgery in Treating Patients With Previously Untreated Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225405	A1 Abweichende Population
(100)	NCT02230982	Expanded Access Program of Nintedanib in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230982	A5 Abweicher Studientyp
(101)	NCT02231164	LUME-Columbus: Nintedanib Plus Docetaxel in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Translational Research. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231164	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(102)	NCT02234596	Nintedanib in Patients With Advanced Esophagogastric Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234596	A1 Abweichende Population
(103)	NCT02262299	European Trial of Pirfenidone in BOS, A European Multi-center Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02262299	A1 Abweichende Population
(104)	NCT02278978	BIBF1120 in Patients With Advanced FGFR3 Mutated, Overexpressed, or Wild Type Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278978	A1 Abweichende Population
(105)	NCT02294331	Attain Performa™ Left Ventricular (LV) Quadripolar Leads Chronic Performance Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294331	A1 Abweichende Population
(106)	NCT02296281	Safety and Efficacy Study of Pirfenidone to Treat Grade 2 or Above Radiation-induced Lung Injury. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296281	A1 Abweichende Population
(107)	NCT02299141	Nintedanib in Molecularly Selected Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299141	A1 Abweichende Population
(108)	NCT02300298	Nintedanib Plus Docetaxel in Japanese Patients With Adenocarcinoma Subtype Non-small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300298	A1 Abweichende Population
(109)	NCT02308553	Efficacy and Safety of Nintedanib Combined With Paclitaxel Chemotherapy for Patients With BRAF wt Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308553	A1 Abweichende Population
(110)	NCT02389764	Nintedanib For HER2-Negative Metastatic Inflammatory Breast Cancer (MIBC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389764	A1 Abweichende Population
(111)	NCT02392455	VARGADO - Vargatef in 2 nd -line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392455	A1 Abweichende Population
(112)	NCT02393755	Nintedanib and Capecitabine in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393755	A1 Abweichende Population
(113)	NCT02399215	Nintedanib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399215	A1 Abweichende Population
(114)	NCT02408744	Utility of Prolonged-release Pirfenidone in the Progression of Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum:	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408744	Population
(115)	NCT02452463	Nintedanib Compared With Placebo in Treating Against Radiation-Induced Pneumonitis in Patients With Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery and Are Undergoing Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452463	A1 Abweichende Population
(116)	NCT02461394	User Performance Evaluation of Contour Plus, Accu-Chek Active, Accu-Chek Performa and OneTouch Select Simple Blood Glucose Monitoring Systems Following ISO 15197:2013. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461394	A1 Abweichende Population
(117)	NCT02496182	Pirfenidone in the Chronic Hypersensitivity Pneumonitis Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496182	A1 Abweichende Population
(118)	NCT02496585	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nintedanib (BIBF 1120) + Prednisone Taper in Patients With Radiation Pneumonitis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496585	A1 Abweichende Population
(119)	NCT02525484	A Bioequivalence Study Comparing Pirfenidone Tablet and Capsule Dosage Forms in Healthy Adult Participants. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525484	A1 Abweichende Population
(120)	NCT02530359	Pirfenidone Effect on the Recovery of Renal Function in Septic Acute Kidney Injury. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530359	A1 Abweichende Population
(121)	NCT02531386	System Accuracy Evaluation of 6 CE-marked Blood Glucose Monitoring System Following ISO 15197:2013. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531386	A1 Abweichende Population
(122)	NCT02531737	Nintedanib (Vargatef®) Plus Docetaxel in Second Line of Treatment in Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531737	A1 Abweichende Population
(123)	NCT02551068	High Oxygen Delivery to Preserve Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients Treated With Nintedanib. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551068	A1 Abweichende Population
(124)	NCT02552849	Observational Study to Evaluate Disease Course and Outcomes in Patients Treated With Esbriet (Pirfenidone) for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in Canada. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552849	A5 Abweichender Studientyp
(125)	NCT02558387	Trial of BIBF1120 (Nintedanib) in Patients With Recurrent or Metastatic Salivary Gland Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558387	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(126)	NCT02568449	Nintedanib in Treating Patients With Malignant Pleural Mesothelioma That Is Recurrent. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568449	A1 Abweichende Population
(127)	NCT02572752	Relative Bioavailability of 2 Oral Formulations of Nintedanib. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572752	A1 Abweichende Population
(128)	NCT02579603	Safety, Tolerability and PK of Nintedanib in Combination With Pirfenidone in IPF. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579603	A6 Zu kurze Studiendauer
(129)	NCT02598193	Safety and Tolerability Study of Pirfenidone in Combination With Nintedanib in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02598193	A5 Abweichender Studientyp
(130)	NCT02606877	A Study to Compare the Amount of Nintedanib and Pirfenidone in the Blood When Nintedanib and Pirfenidone Are Given Separately or in Combination. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606877	A5 Abweichender Studientyp
(131)	NCT02607722	All-Case Surveillance of Ofev in Patients With IPF in Japan. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607722	A5 Abweichender Studientyp
(132)	NCT02619162	Nintedanib+Letrozole in Postmenopausal Women With Breast Cancer: Clinical Trial Safety and Pharmacodynamics. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619162	A1 Abweichende Population
(133)	NCT02622477	Clinical Progression of Mild to Moderate Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Under a Therapy With Esbriet® (Pirfenidone). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622477	A5 Abweichender Studientyp
(134)	NCT02632877	Efficacy of Pirfenidone Plus MODD in Diabetic Foot Ulcers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632877	A1 Abweichende Population
(135)	NCT02648048	A Study of Oral Vismodegib in Combination With Pirfenidone in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648048	A5 Abweichender Studientyp
(136)	NCT02665143	A Randomized Trial of a Combination of Nintedanib/Placebo in Combination With Induction Chemotherapy for Patients With Refractory or First Relapse Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665143	A1 Abweichende Population
(137)	NCT02667704	Influence of Bosentan on the Pharmacokinetics of Nintedanib. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02667704	A1 Abweichende Population
(138)	NCT02668393	Nintedanib and Weekly Docetaxel in Lung Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668393	Population
(139)	NCT02671422	LUME BioNIS: a Biomarker Study in Patients With NSCLC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02671422	A1 Abweichende Population
(140)	NCT02689778	Effect of Pirfenidone on Glomerular Filtration Rate and Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689778	A1 Abweichende Population
(141)	NCT02699879	Evaluation of Long-Term Safety of Pirfenidone (Esbriet) in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02699879	A5 Abweichender Studientyp
(142)	NCT02707640	A Study to Assess the Safety and Tolerability of N-Acetylcysteine When Administered With Pirfenidone to Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707640	A1 Abweichende Population
(143)	NCT02730416	Combination Chemotherapy With Nintedanib / Placebo in Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730416	A1 Abweichende Population
(144)	NCT02751385	Investigation of the Effect of Nintedanib on the Pharmacokinetics of a Combination of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751385	A1 Abweichende Population
(145)	NCT02780700	Nintedanib Alone or in Combination With Capecitabine in Refractory Metastatic Colorectal Cancer [LUME-Colon 2]. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780700	A1 Abweichende Population
(146)	NCT02788474	Effect of Nintedanib on Biomarkers of Extracellular Matrix Turnover in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Limited Forced Vital Capacity Impairment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788474	A6 Zu kurze Studiendauer
(147)	NCT02802345	Efficacy and Safety of Nintedanib Co-administered With Sildenafil in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients With Advanced Lung Function Impairment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802345	A1 Abweichende Population
(148)	NCT02808247	Ph II Nintedanib vs. Ifosfamide in Soft Tissue Sarcoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808247	A1 Abweichende Population
(149)	NCT02808871	Phase II Study of Pirfenidone in Patients With RAILD (TRAIL1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808871	A1 Abweichende Population
(150)	NCT02821689	Pirfenidone in Progressive Interstitial Lung Disease Associated With Clinically Amyopathic Dermatomyositis. ClinicalTrials.gov.	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821689	Population
(151)	NCT02823236	Efficacy of Intralesional Triamcinolone and 8% Topical Pirfenidone for Treatment of Keloid Scars. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823236	A1 Abweichende Population
(152)	NCT02835833	Study of Nintedanib Plus Bevacizumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835833	A1 Abweichende Population
(153)	NCT02856425	Trial Of Pembrolizumab And Nintedanib. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856425	A1 Abweichende Population
(154)	NCT02856867	Nintedanib Plus mFOLFOX6 for Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Adenocarcinoma (MEGAN). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856867	A1 Abweichende Population
(155)	NCT02863055	Nintedanib as Switch Maintenance Treatment of Pleural Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863055	A1 Abweichende Population
(156)	NCT02866370	Study Of Nintedanib Compared To Chemotherapy in Patients With Recurrent Clear Cell Carcinoma Of The Ovary Or Endometrium. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866370	A1 Abweichende Population
(157)	NCT02871401	A Pilot Trial of Herpesvirus Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871401	A1 Abweichende Population
(158)	NCT02902484	Study of Nintedanib and Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902484	A1 Abweichende Population
(159)	NCT02916576	User Performance Evaluation of Contour® Plus One, Accu-Chek® Performa Connect, FreeStyle Optium Neo and OneTouch® Select Plus Blood Glucose Monitoring Systems Following ISO 15197:2013; EN ISO 15197:2015. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02916576	A1 Abweichende Population
(160)	NCT02932566	The Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932566	A1 Abweichende Population
(161)	NCT02951429	Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Pirfenidone in Combination With Sildenafil in Participants With Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Intermediate or High Probability of Group 3 Pulmonary Hypertension. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951429	A1 Abweichende Population
(162)	NCT02958592	Assessment of Hepatic Fibrosis by Shear Wave Elastography in Patients With Liver Malignancy: A Prospective Single-center	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958592	Population
(163)	NCT02958917	Study of Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958917	A1 Abweichende Population
(164)	NCT02999178	Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999178	A1 Abweichende Population
(165)	NCT03017885	Post Marketing Surveillance of Nintedanib in Indian Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) After First-line Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017885	A1 Abweichende Population
(166)	NCT03047031	Post Marketing Surveillance of Nintedanib in Indian Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047031	A5 Abweichender Studientyp
(167)	NCT03062943	A Study of Nintedanib for LymphAngioleioMyomatosis (LAM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062943	A5 Abweichender Studientyp
(168)	NCT03068234	Pirfenidone as Treatment of Skin Fibrosis in Systemic Sclerosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068234	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(169)	NCT03076320	Pirfenidone Plus M-DDO Gel in Moderate and Severe Acne. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076320	A1 Abweichende Population
(170)	NCT03092102	The Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Study of HEC585 in Healthy Male and Female Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092102	A1 Abweichende Population
(171)	NCT03099187	A Study of Pirfenidone in Patients With Unclassifiable Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099187	A1 Abweichende Population
(172)	NCT03104322	Patient-reported Monitoring of Symptoms and Spirometry Via the patientMpower Platform in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104322	A5 Abweichender Studientyp
(173)	NCT03115619	Quality of Life Study in Participants With IPF Under Pirfenidone Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115619	A5 Abweichender Studientyp
(174)	NCT03177291	Pirfenidone Combined With Standard First-Line Chemotherapy in Advanced-Stage Lung NSCLC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177291	A1 Abweichende Population
(175)	NCT03208933	Open-label Study to Assess the Effectiveness of Pirfenidone in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)..	A5 Abweichender

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208933	Studientyp
(176)	NCT03221257	Scleroderma Lung Study III - Combining Pirfenidone With Mycophenolate. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221257	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(177)	NCT03242759	Non-Interventional Study (NIS) Collecting Experiences For IPF in Taiwan. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242759	A5 Abweichender Studientyp
(178)	NCT03258801	Pirfenidone as Bridging Therapy for Lung Transplant in Patients Suffering From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258801	A5 Abweichender Studientyp
(179)	NCT03260556	Pirfenidone for Progressive Fibrotic Sarcoidosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260556	A1 Abweichende Population
(180)	NCT03281200	Chart Review Study to Describe the Clinical Profile of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Patients Treated With Nintedanib (OFEV®) in Real-world Practice in Spain. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281200	A5 Abweichender Studientyp
(181)	NCT03283007	Nintedanib in Lung Transplant Recipients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Grade 1-2. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283007	A1 Abweichende Population
(182)	NCT03287947	LCI-GI-APX-NIN-001: Nintedanib in Metastatic Appendiceal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287947	A1 Abweichende Population
(183)	NCT03292250	Korean Cancer Study Group: Translational biomarker Driven Umbrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292250	A1 Abweichende Population
(184)	NCT03313180	A Trial to Evaluate the Safety of Long Term Treatment With Nintedanib in Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313180	A5 Abweichender Studientyp
(185)	NCT03315741	The Safety and Tolerability of Pirfenidone for BOS After HCT. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315741	A5 Abweichender Studientyp
(186)	NCT03359863	Pirfenidone for Restrictive Chronic Lung Allograft Dysfunction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359863	A1 Abweichende Population
(187)	NCT03361319	Combination Nab-paclitaxel (N-P) and Nintedanib or N-P and Placebo in Relapsed NSCLC Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361319	A1 Abweichende Population
(188)	NCT03363815	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of CC-90001 on the Pharmacokinetics of Omeprazole, Midazolam, Warfarin,	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Rosuvastatin, Metformin, Digoxin, and Nintedanib in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363815	Population
(189)	NCT03377023	Phase I/II Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Nintedanib in Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377023	A1 Abweichende Population
(190)	NCT03385668	Pilot Study of Pirfenidone in Pulmonary Fibrosis With Anti-myeloperoxidase Antibodies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03385668	A5 Abweichender Studientyp
(191)	NCT03473340	Studying the Treatment Effect of Pirfenidone in Chronic Lung Allograft Dysfunction (STOP-CLAD). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473340	A1 Abweichende Population
(192)	NCT03502902	The Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Study of HEC68498 in Healthy Male and Female Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502902	A1 Abweichende Population
(193)	NCT03513484	Nintedanib and Azacitidine in Treating Participants With HOX Gene Overexpression Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513484	A1 Abweichende Population
(194)	NCT03530150	Pirfenidone and Its Role in Burn Wound Healing. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03530150	A1 Abweichende Population
(195)	NCT03539289	Evaluate the Effect of Diet on Gastrointestinal Adverse Events in Patients With IPF Treated With Pirfenidone. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539289	A5 Abweichender Studientyp
(196)	NCT03562416	Continuation of Nintedanib After Single Lung Transplantation in IPF Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562416	A1 Abweichende Population
(197)	NCT03567785	Supporting Adherence to Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03567785	A5 Abweichender Studientyp
(198)	NCT03675581	A Study to Test Whether Nintedanib Influences the Components of Birth-control Pills in Women With Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675581	A5 Abweichender Studientyp
(199)	NCT03692481	Evolution of Lung 18FDG Uptake in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Receiving Pirfenidone. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692481	A5 Abweichender Studientyp
(200)	NCT03710824	Investigating Trends in Quality of Life in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Under Treatment With Nintedanib.	A5 Abweichender

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710824	Studientyp
(201)	NCT03717012	Study of Pulmonary Rehabilitation in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717012	A1 Abweichende Population
(202)	NCT03761082	Post Marketing Surveillance of PIRESPA® TAB 200mg (Pirfenidone) for Evaluating the Safety and Efficacy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761082	A5 Abweichender Studientyp
(203)	NCT03804775	Comparative Analysis of Serum Lipid Profiles in Patients With and Without Gallstones. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804775	A1 Abweichende Population
(204)	NCT03805477	Nintedanib in Patients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03805477	A5 Abweichender Studientyp
(205)	NCT03820726	A Follow-up Study Investigating Long Term Treatment With Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820726	A5 Abweichender Studientyp
(206)	NCT03843892	An Expanded Access Program to Provide Nintedanib to Patients With Non-IPF ILD Who Have no Alternative Treatment Possibilities. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843892	A5 Abweichender Studientyp
(207)	NCT03854032	Nivolumab and BMS986205 in Treating Patients With Stage II-IV Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854032	A1 Abweichende Population
(208)	NCT03856853	Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patient With Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856853	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(209)	NCT03857854	Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patient With Dermatomyositis Interstitial Lung Disease (Dm-ILD). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03857854	A1 Abweichende Population
(210)	NCT03902509	A Study About Safety and Efficacy of Pirfenidone to Treat Grade 2 or Grade3 Radiation-induced Lung Injury.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03902509	A1 Abweichende Population
(211)	NCT03939520	Management of Progressive Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939520	A1 Abweichende Population
(212)	NCT03954782	Efficacy of Nintedanib Per os as a Treatment for Epistaxis in HHT Disease.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020].	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954782	Population
(213)	NCT03958071	A Study Based on Medical Records That Looks at the Characteristics of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients Grouped by the Type of Medication They Are Taking. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03958071	A5 Abweicherer Studientyp
(214)	NCT03981094	A Study of the Pharmacokinetic Interaction Between Pirfenidone and BMS-986278 in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981094	A1 Abweichende Population
(215)	NCT04024943	Personalized CRT - Attain Stability Quad Post-Approval Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024943	A1 Abweichende Population
(216)	NCT04046614	Feasibility and Safety of Nintedanib in Combination With Nivolumab in Pretreated Patients With Advanced or Metastatic NSCLC of Adenocarcinoma Histology. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04046614	A1 Abweichende Population
(217)	NCT04093024	A Study to Find Out How Nintedanib is Taken up in the Body and How Well it is Tolerated in Children and Adolescents With Interstitial Lung Disease (ILD).. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093024	A1 Abweichende Population
(218)	NCT04099407	Pirfenidone and Advanced Liver Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099407	A1 Abweichende Population
(219)	NCT04126538	Pirfenidone Capsule in Patients With Chronic Kidney Disease G2 and G3a Study on Safety and Pharmacokinetics. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04126538	A1 Abweichende Population
(220)	NCT04161014	The Nintedanib in Progressive Pneumoconiosis Study (NiPPS): a Collaborative NSW Treatment Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161014	A5 Abweicherer Studientyp
(221)	NCT04193592	Efficacy and Safety of Pirfenidone Treatment in HPS-ILD. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193592	A5 Abweicherer Studientyp
(222)	NCT04243837	LYT-100 in Healthy Volunteers and BCRL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04243837	A1 Abweichende Population
(223)	NCT04258397	Trial of Pirfenidone to Prevent Progression in Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04258397	A1 Abweichende Population
(224)	NCT04282902	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pirfenidone With Novel Coronavirus Infection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04282902	A1 Abweichende Population
(225)	NCT04316780	Impact of Pre-transplant Anti-fibrotic Therapy for IPF Upon Lung	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Transplant Outcomes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04316780	Abweichende Population
(226)	NCT04322435	Prevalence of Hypoglycaemia in Congenital Adrenal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322435	A1 Abweichende Population
(227)	NCT04324372	Clinical Study of HEC68498 in Patients With Advanced Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04324372	A1 Abweichende Population
(228)	NCT04325217	Post-marketing Surveillance on Long Term Use of Ofev Capsules in Systemic Scleroderma Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) in Japan. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04325217	A5 Abweichender Studientyp
(229)	NCT04338802	Efficacy and Safety of Nintedanib in the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Patients With Moderate to Severe COVID -19. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338802	A1 Abweichende Population
EU-CTR			
(230)	2004-001620-21	A multicentre, multinational, randomised, double blind, single dummy, parallel group, placebo-controlled trial to investigate the dose-response and safety of Fentanyl TAI FUN 100 µg, 200 µg, 400 µg [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001620-21	A1 Abweichende Population
(231)	2005-000317-35	A double-blind, randomized Phase II study to determine efficacy and safety of oral treatment with BIBF 1120 ES 250 mg twice daily versus 150 mg twice daily in patients suffering from advanced non-s [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000317-35	A1 Abweichende Population
(232)	2005-002427-14	A Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of Continuous Maintenance Treatment with BIBF 1120 Following Chemotherapy in Patients with Relapsed Ovarian Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002427-14	A1 Abweichende Population
(233)	2005-005249-21	A multi-centre 3-arm randomized phase II trial of BIBF 1120 versus BIBW 2992 versus sequential administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in patients with hormone-resistant prostate cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005249-21	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(234)	2005-005792-15	Evaluation of the efficacy of topical formulations containing ASF-1075 in the prevention and treatment of contact dermatitis. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005792-15	A1 Abweichende Population
(235)	2005-005793-75	Evaluation of the efficacy of a topical formulation containing ASF-1075 in the treatment of chronic hand dermatitis. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005793-75	A1 Abweichende Population
(236)	2006-000138-11	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000138-11	A1 Abweichende Population
(237)	2006-000252-41	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000252-41	A1 Abweichende Population
(238)	2006-001062-17	Efficacy and safety of ASF-1096 cream 0.5% in the treatment of patients with newly developed discoid lupus erythematosus (DLE) lesions. A multi centre clinical phase 2, placebo controlled and doubl [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001062-17	A2 Abweichende Intervention
(239)	2006-001186-42	Determination of antipsoriatic efficacy of topical formulations in a psoriasis plaque test. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001186-42	A2 Abweichende Intervention
(240)	2006-002875-42	A 12 month, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of BIBF 1120 administered at oral doses of 50 mg qd, 50 mg bid, 100 mg bid and 150 mg bid on Forced Vital Capaci [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002875-42	A1 Abweichende Population
(241)	2006-004528-35	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020].	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004528-35	
(242)	2006-005221-37	Efficacy and safety of ASF-1075 cream 2.5% and 5% on pruritus in patients with lichen simplex chronicus (neurodermatitis) of the anogenital region. A phase II, multi-centre, double-blind, vehicle-c [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005221-37	A2 Abweichende Intervention
(243)	2007-004803-36	Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy i [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004803-36	A1 Abweichende Population
(244)	2007-007800-13	An Open-Label Extension Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Who Complete the CAPACITY Studies. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007800-13	A5 Abweichender Studientyp
(245)	2008-002072-10	Multicenter, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard pemetrexed therapy compared to placebo plus standard pemetrexed therapy [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002072-10	A1 Abweichende Population
(246)	2008-005364-14	A phase I-II study of BIBF 1120 and Folfox compared to Bevacizumab and Folfox in first line metastatic colorectal cancer patients.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005364-14	A1 Abweichende Population
(247)	2008-005575-96	A Clinical Outcomes Study of Darapladib versus Placebo in Subjects with Chronic Coronary Heart Disease to Compare the Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005575-96	A2 Abweichende Intervention
(248)	2008-006831-10	Multicenter, randomised, double-blind Phase III trial to investigate the efficacy and safety of BIBF 1120 in combination with carboplatin and paclitaxel compared to placebo plus carboplatin and pac [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2008-006831-10	
(249)	2009-009516-44	A randomised, open label, parallel group Phase II study comparing the efficacy and tolerability of BIBF 1120 versus sunitinib in previously untreated patients with Renal Cell Cancer.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009516-44	A1 Abweichende Population
(250)	2009-011925-14	A multicenter, open label, phase I / II study to evaluate safety, pharmacokinetics and efficacy of BIBF 1120 in comparison with oral sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma patients.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011925-14	A1 Abweichende Population
(251)	2009-013788-21	Ensayo clínico de Fase II, abierto, y de extensión para evaluar la tolerabilidad a largo plazo, la seguridad y la eficacia de BIBF 1120 administrado por vía oral en pacientes con Fibrosis Pulmonar [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013788-21	A5 Abweichender Studientyp
(252)	2010-019707-32	LUME-Lung 3. A Phase I/II study of continuous oral treatment with BIBF 1120 added to standard gemcitabine/cisplatin therapy in first line NSCLC patients with squamous cell histology.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019707-32	A1 Abweichende Population
(253)	2010-021407-24	Phase II study of BIBF 1120 in recurrent Glioblastoma multiforme. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021407-24	A1 Abweichende Population
(254)	2010-023050-37	A multicenter, randomized, phase II trial: BIBF 1120 vs. placebo in patients receiving oxaliplatin plus fluorouracil and leucovorin (mFOLFOX6) for advanced, chemorefractory metastatic colorectal ca [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023050-37	A1 Abweichende Population
(255)	2010-024251-87	A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual Forced Vital Capacity decline , in patients with Idiopathic Pul [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024251-87	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(256)	2010-024252-29	A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on Forced Vital Capacity decline, in patients with Idiopathic Pulmonary [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024252-29	A1 Abweichende Population
(257)	2011-000921-61	A phase I/II, randomized, open-label, multi-centre study of BIBF1120 + reirradiation (R-RT) versus reirradiation in the treatment of patients with first or second progression of glioblastoma. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000921-61	A1 Abweichende Population
(258)	2011-001086-41	A randomized, placebo-controlled, multi-center phase I/II trial to assess the safety and efficacy of nintedanib (BIBF 1120) added to low-dose cytarabine in elderly patients with AML unfit for an in [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001086-41	A1 Abweichende Population
(259)	2011-001649-34	Ensayo clínico de fase I/II, aleatorizado, de paclitaxel neoadyuvante frente a imprinación con BIBF 1120 seguida por BIBF 1120 más paclitaxel en cáncer de mama HER-2 negativo con estudios correlati [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001649-34	A1 Abweichende Population
(260)	2011-002766-21	An open-label extension trial of the long term safety of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002766-21	A5 Abweichender Studientyp
(261)	2011-004250-26	A Phase I/II, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic, and Preliminary Efficacy Study of Oral Rucaparib in Patients with gBRCA Mutation Ovarian Cancer, or Other Solid Tumor. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004250-26	A1 Abweichende Population
(262)	2011-005814-12	Phase II, randomised, placebo controlled, multicentre, feasibility study of low dose (metronomic) cyclophosphamide with or without nintedanib (BIBF 1120) in advanced ovarian cancer (METRO-BIBF). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005814-12	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(263)	2011-006288-23	Randomized double blind placebo-controlled phase II trial of Vargatef® in addition to first line chemotherapy with interval debulking surgery in patients with adenocarcinoma of the ovary, the fallo [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006288-23	A1 Abweichende Population
(264)	2012-000095-42	A double-blind, randomised, placebo controlled Phase III study of nintedanib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with colorectal cancer refractory to standard therap [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000095-42	A1 Abweichende Population
(265)	2012-000564-14	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of the Safety and Tolerability of N-Acetylcysteine in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Background Treatment of Pirfenid [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000564-14	A1 Abweichende Population
(266)	2012-004076-19	ENGOT-cx1/BGOG-cx1: “Randomized double-blind Phase II study comparing 3-weekly carboplatin (AUC 5) + paclitaxel 175 mg/m2 with or without concomitant and maintenance nintedanib (NINTEDANIB) in adv [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004076-19	A1 Abweichende Population
(267)	2012-004295-19	A phase II study exploring the safety and efficacy of nintedanib (BIBF1120) as second line therapy for patients with either differentiated or medullary thyroid cancer progressing after first line t [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004295-19	A1 Abweichende Population
(268)	2012-004895-21	Phase II randomised placebo controlled NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder canCEr. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004895-21	A1 Abweichende Population
(269)	2012-005201-48	LUME-Meso: Double blind, randomised, multicentre, phase II/III study of nintedanib in combination with pemetrexed / cisplatin followed by continuing nintedanib monotherapy versus placebo in combina [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005201-48	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(270)	2013-000517-20	A Phase 2, Open-Label Study of Rucaparib in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000517-20	A1 Abweichende Population
(271)	2013-001163-24	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF LEBRIKIZUMAB IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001163-24	A1 Abweichende Population
(272)	2013-001353-28	An Open-Label, Randomized, Phase 2 Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone when Administered to Patients with Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001353-28	A6 Zu kurze Studiendauer
(273)	2013-002109-73	A Randomised Phase II Study of Nintedanib (BIBF1120) Compared to Chemotherapy in Patients with Recurrent Clear Cell Carcinoma of the Ovary or Endometrium. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002109-73	A1 Abweichende Population
(274)	2013-004324-11	Phase II study with oral fibroblast growth factor-1 inhibitor BIBF1120 as second line treatment in lung carcinoma patients harboring fibroblast growth factor receptor-1 gene amplification (NVALT-15 [...]). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004324-11	A2 Abweichende Intervention
(275)	2013-004404-19	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study to Assess the Effect of 28 Day Treatment with Fostair® pMDI 200/12 on biomarkers of platelet adhesion in Patients with Idiopathic pul [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004404-19	A2 Abweichende Intervention
(276)	2013-004458-34	A Phase I/II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib/Vargatef in Combination With Paclitaxel Chemotherapy for Treatment of [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004458-34	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2013-004458-34	
(277)	2014-000861-32	Exploring Efficacy and Safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF Lung Fibrosis (RELIEF) A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000861-32	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(278)	2014-002022-12	A European multi-centre, randomised, double-blind trial of pirfenidone in bronchiolitis-obliterans-syndrome grade 1-3 in lung transplant recipients.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002022-12	A1 Abweichende Population
(279)	2014-003891-22	Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line CTX: angiogenic biomarker identification, phase II trial. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003891-22	A1 Abweichende Population
(280)	2014-004058-32	The Efficacy and Mechanism Evaluation of Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis with the Addition of Co-trimoxazole (EME-TIPAC). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004058-32	A2 Abweichende Intervention
(281)	2014-004782-24	A Pilot Trial to Evaluate the Efficacy of PRM-151 in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF).. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004782-24	A1 Abweichende Population
(282)	2014-005016-42	“Multicenter, prospective, open label study , in patients with non small cell lung cancer (NSCLC), stage IIIB / IV or recurrent, after the failure of first line chemotherapy in which it’s possible [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005016-42	A1 Abweichende Population
(283)	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	A1 Abweichende Population
(284)	2015-000640-42	A twelve week, open-label, randomised, parallel-group study evaluating safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of oral	A6 Zu kurze

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		nintedanib in combination with oral pirfenidone, compared to treatment [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000640-42	Studiendauer
(285)	2015-002619-14	INSTAGE™: A 24-week, double-blind, randomized, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of oral nintedanib coadministrated with oral sildenafil, compared to treatment with ninteda [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002619-14	A1 Abweichende Population
(286)	2015-003148-38	A 12-week, double blind, randomised, placebo controlled, parallel group trial followed by a single active arm phase of 40 weeks evaluating the effect of oral nintedanib 150 mg twice daily on change [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003148-38	A6 Zu kurze Studiendauer
(287)	2015-003280-11	AN EXPLORATORY MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM STUDY OF THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PIRFENIDONE (ESBRIET®) IN COMBINATION WITH NINTEDANIB (OFEV®) IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003280-11	A5 Abweichender Studientyp
(288)	2015-003360-37	A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nintedanib over 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003360-37	A1 Abweichende Population
(289)	2015-004919-20	A pilot study of nintedanib for lymphangiomyomatosis (LAM). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004919-20	A5 Abweichender Studientyp
(290)	2015-005131-40	A PHASE IIb, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF SILDENAFIL ADDED TO PIRFENIDONE IN PATIENTS WITH ADVANCED IDIOPATH [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005131-40	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(291)	2016-000109-35	A PHASE I/II TRIAL OF COMBINATION NAB-PACLITAXEL AND NINTEDANIB OR NAB-PACLITAXEL AND PLACEBO IN RELAPSED NSCLC ADENOCARCINOMA. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000109-35	A1 Abweichende Population
(292)	2016-000193-38	ENGOT-EN1/FANDANGO: A randomized phase II trial of first-line combination chemotherapy with nintedanib / placebo for patients with advanced or recurrent endometrial cancer.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende Population
(293)	2016-000521-38	Nintedanib as maintenance treatment of malignant pleural mesothelioma (NEMO): a double-blind randomized phase II study of the EORTC Lung Cancer Group. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000521-38	A1 Abweichende Population
(294)	2016-000877-19	A phase ½ dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics and preliminary efficacy of DTX-SPL8783 (a docetaxel (DTX)-dendrimer conjugate) as monotherapy in patien [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000877-19	A1 Abweichende Population
(295)	2016-002093-12	A Phase II multicenter study comparing the efficacy of the oral angiogenesis inhibitor nintedanib with the intravenous cytotoxic compound ifosfamide for treatment of patients with advanced metastat [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002093-12	A1 Abweichende Population
(296)	2016-002647-42	A randomised, double-blind, placebo controlled, phase 2 study of the efficacy and safety of pirfenidone in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002647-42	A1 Abweichende Population
(297)	2016-002744-17	MULTICENTER, INTERNATIONAL, DOUBLEBLIND, TWO-ARM, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED PHASE II TRIAL OF PIRFENIDONE IN PATIENTS WITH UNCLASSIFIABLE PROGRESSIVE FIBROSING ILD. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002744-17	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(298)	2016-003403-66	An open-label extension trial to assess the long term safety of nintedanib in patients with ‘Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease’ (SSc-ILD). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003403-66	A5 Abweichender Studientyp
(299)	2016-003473-17	A Phase 2, 24-Week Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Study, With an 80-Week Active Treatment Extension, to Evaluate the Efficacy and Safety of CC-90001 in Subjects with Idiop [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003473-17	A2 Abweichende Intervention
(300)	2016-003827-45	AN OPEN LABEL PHASE IV, MULTICENTER, INTERNATIONAL, INTERVENTIONAL STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF DIET ON GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH IPF TREATED WITH PIRFENIDONE. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003827-45	A5 Abweichender Studientyp
(301)	2017-000149-30	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Safety, Tolerability and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000149-30	A1 Abweichende Population
(302)	2017-003158-18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00011 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003158-18	A2 Abweichende Intervention
(303)	2017-004302-18	A Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, 26-week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of GLPG1205 in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004302-18	A2 Abweichende Intervention
(304)	2018-000525-32	An open-label extension trial of the long term safety of nintedanib in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2018-000525-32	
(305)	2018-001405-87	A Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of two doses of GLPG1690 in addition to local standard of care for mi [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001405-87	A2 Abweichende Intervention
(306)	2018-001406-29	A Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of two doses of GLPG1690 in addition to local standard of care for mi [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001406-29	A2 Abweichende Intervention
(307)	2018-001747-31	A Multi-center, Randomised, Double-blind Trial of Nintedanib in Lung Transplant (LTx) recipients with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) grade 1-2. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001747-31	A1 Abweichende Population
(308)	2018-001781-41	Evaluation of safety and tolerability of pirfenidone in asbestosis, a multicenter study. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001781-41	A5 Abweichender Studientyp
(309)	2018-002664-73	GALACTIC-1- A randomized, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled Phase 2b study in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) investigating the efficacy and safety of TD139, [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002664-73	A2 Abweichende Intervention
(310)	2018-004530-14	A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the dose-exposure and safety of nintedanib per os on top of standard of care for 24 weeks, followed by open label treatment with nin [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004530-14	A1 Abweichende Population
(311)	2019-002593-31	Efficacy of Nintedanib per os as a treatment for epistaxis in HHT disease A national, randomized, multicenter phase II study EPICURE. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002593-31	A1 Abweichende Population
(312)	2019-004326-19	Pragmatic management of progressive disease in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. Eudra CT. 0000.	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 19.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004326-19	Population
WHO-ICTRP			
(313)	ACTRN1261500801516	Randomized, single dose, four period, cross-over open-label study to evaluate the pharmacokinetic parameters of 200 mg pirfenidone capsule versus pure pirfenidone 200 mg capsule (excluding excipients) versus 200 mg pirfenidone tablet versus 267 mg pirfenidone capsule in 32 healthy adults under fasting conditions. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000801516	A1 Abweichende Population
(314)	ACTRN1261600938404	A double-blind, randomised, placebo-controlled interventional study to evaluate the effect of orally-dosed herbal extract, Testofen (Trigonella foenum-graecum) on muscle strength, endurance and body composition in men aged between 25 and 45 years. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000938404	A2 Abweichende Intervention
(315)	ACTRN12617001501336	A Study of Pirfenidone Solution for Inhalation in Healthy Volunteers, Smokers or Former Smokers with Decreased Lung function, and Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) to determine pharmacokinetics, as well as the safety and tolerability in volunteers with a history of smoking with decreased lung function and IPF patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001501336	A1 Abweichende Population
(316)	ACTRN12618001838202	A Randomized Open-Label, Phase 1b Study of the Safety of Pirfenidone Solution for Inhalation (AP01) in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (ATLAS Study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001838202	A1 Abweichende Population
(317)	ChiCTR1800017742	Effect of Pirfenidone gel on urethral stricture recurrence after internal urethrotomy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017742	A1 Abweichende Population
(318)	ChiCTR1900021654	Effect of Pirfenidone Capsule on urethral stricture recurrence after internal urethrotomy by cold knife. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900021654	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>21654</u>	
(319)	ChiCTR190002441	Pirfenidone inhibits airway fibrosis (IPAF): a prospective, observational, controlled study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024441	A5 Abweichender Studientyp
(320)	ChiCTR200003033	A randomized, open-label controlled trial for the efficacy and safety of Pirfenidone in patients with severe and critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030333	A1 Abweichende Population
(321)	ChiCTR2000030892	Efficacy and Safety of Pirfenidone in the Treatment of Severe Post-Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Fibrosis: a prospective exploratory experimental medical study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030892	A1 Abweichende Population
(322)	ChiCTR2000031138	Prospective exploratory clinical research on the efficacy and safety of pirfenidone capsules in the treatment of severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031138	A1 Abweichende Population
(323)	ChiCTR2000031453	Efficacy and safety of Nintedanib esilate soft capsules in the treatment of pulmonary fibrosis in healed moderate to severe patients of novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a single-center, randomized, placebo-controlled trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031453	A1 Abweichende Population
(324)	ChiCTR-IPR-16007958	An observation of Pirfenidone in patients with rapidly progressive interstitial lung disease secondary to clinically amyopathic dermatomyositis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-16007958	A1 Abweichende Population
(325)	ChiCTR-IPR-17010813	Clinical study for exploring the efficacy and safety of pirfenidone in patients of interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17010813	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>17010813</u>	
(326)	ChiCTR-ONC-17014045	Clinical study of pulmonary fibrosis caused by pirfenidone treatment herbicide poisoning. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-17014045	A5 Abweichender Studientyp
(327)	CTRI/2011/12/002245	A clinical trial to study the safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in patients with lung fibrosis because of unknown cause. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002245	A1 Abweichende Population
(328)	CTRI/2011/12/002248	A clinical trial to study the safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in patients with lung fibrosis because of unknown cause. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002248	A1 Abweichende Population
(329)	CTRI/2012/05/002707	To monitor the safety, tolerability and efficacy of Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002707	A5 Abweichender Studientyp
(330)	CTRI/2013/02/003343	LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2 nd Line Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/02/003343	A1 Abweichende Population
(331)	CTRI/2013/03/003502	The Attain Performa Quadripolar Lead Clinical Study is a prospective, nonrandomized, multi-center, single arm, Investigational Device Exemption (IDE) clinical study. The purpose of this clinical study is to evaluate the safety and efficacy of the Medtronic Attain Performa leads. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/03/003502	A1 Abweichende Population
(332)	CTRI/2017/01/007727	Study of Nintedanib and Sildenafil in advanced IPF patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007727	A1 Abweichende Population
(333)	CTRI/2017/02/0	An active surveillance to monitor the real world safety of Nintedanib in Indian NSCLC patients. ICTRP. 2020.	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	07857	[Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007857	Population
(334)	CTRI/2017/02/007867	An active surveillance to monitor the real world safety of Nintedanib in Indian Idiopathic Pulmonary Fibrosis (a type of lung disease in which tissue deep in our lungs becomes thick and stiff, or scarred, over the time) patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007867	A5 Abweichender Studientyp
(335)	CTRI/2018/01/011138	Effectiveness of Motivational Enhancement Therapy for alcoholic clients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011138	A1 Abweichende Population
(336)	CTRI/2018/01/011449	to study the efficacy of pirfenidone in systemic sclerosis related interstitial lung disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011449	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(337)	CTRI/2018/02/011779	Is Pain relief for accident victims in the Emergency Department adequate?. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011779	A1 Abweichende Population
(338)	CTRI/2018/03/012430	A MULTICENTER STUDY WITH 24 WEEKS OF TREATMENT PERIOD, TO ASSESS SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS WITH PIRFENIDONE 200MG ORAL TABLETS. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012430	A5 Abweichender Studientyp
(339)	CTRI/2018/03/012529	A study to review the safety of long term treatment with nintedanib in patients with scleroderma related lung fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012529	A5 Abweichender Studientyp
(340)	CTRI/2018/06/014508	Effect of Gluten free diet on metabolic control and anthropometric parameters in type-1 diabetics with celiac disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>/014508</u>	
(341)	CTRI/2019/03/017958	Study for assessment of change in symptoms and quality of life following cholecystectomy (Gall bladder removal surgery). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/017958	A1 Abweichende Population
(342)	CTRI/2019/04/018401	Effect of mobilization exercise followed by murivenna bandage in post fracture ankle joint stiffness. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018401	A1 Abweichende Population
(343)	CTRI/2019/05/019187	Assessment of risk factors of breast cancer in Indian women. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019187	A1 Abweichende Population
(344)	CTRI/2020/03/023844	A new drug Pirfenidone used in relieving the stiffness of the mouth caused by tobacco chewing. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023844	A1 Abweichende Population
(345)	CTRI/2020/03/024372	New method to treat swelling of arm after breast cancer operation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/024372	A1 Abweichende Population
(346)	DRKS00003676	A Multicenter, Open Label, Phase I /Randomised Phase II Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of BIBF 1120 in Comparison With Oral Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003676	A1 Abweichende Population
(347)	DRKS00003756	Multicentre, Randomised, Double-blind, Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Oral BIBF 1120 Plus Standard Docetaxel Therapy Compared to Placebo Plus Standard Docetaxel Therapy in Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent Non Small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003756	A1 Abweichende Population
(348)	DRKS00003942	Multicenter, Randomised, Double-blind Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BIBF 1120 in Combination	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		With Carboplatin and Paclitaxel Compared to Placebo Plus Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003942	Population
(349)	DRKS00006040	Non-interventional study of the clinical course of mild to moderate IPF under therapy with Esbriet®. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006040	A5 Abweichender Studientyp
(350)	DRKS00008383	A Double-blind, Randomised, Placebo Controlled Phase III Study of Nintedanib Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients With Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008383	A1 Abweichende Population
(351)	DRKS00010759	A Phase I/II, Randomized, Open-label, Multi-centre Study of BIBF1120 + Reirradiation (R-RT) Versus Reirradiation in the Treatment of Patients With First or Second Progression of Glioblastoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010759	A1 Abweichende Population
(352)	DRKS00021289	Study on SARS-CoV-2-Serology (COVID-19) in Bremen's public sector. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00021289	A1 Abweichende Population
(353)	EUCTR2005-000317-35-DE	A double-blind, randomized Phase II study to determine efficacy and safety of oral treatment with BIBF 1120 ES 250 mg twice daily versus 150 mg twice daily in patients suffering from advanced non-small-cell lung cancer. - -. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000317-35-DE	A1 Abweichende Population
(354)	EUCTR2005-002427-14-GB	A Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of Continuous Maintenance Treatment with BIBF 1120 Following Chemotherapy in Patients with Relapsed Ovarian Cancer - -. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002427-14-GB	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(355)	EUCTR2005-003318-13-GB	A randomised clinical trial evaluating adjuvant chemotherapy with capecitabine compared to expectant treatment alone following surgery for biliary tract cancer. - BILCAP. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003318-13-GB	A1 Abweichende Population
(356)	EUCTR2005-005249-21-GB	A multi-centre 3-arm randomized phase II trial of BIBF 1120 versus BIBW 2992 versus sequential administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in patients with hormone-resistant prostate cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005249-21-GB	A1 Abweichende Population
(357)	EUCTR2006-000138-11-IE	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000138-11-IE	A1 Abweichende Population
(358)	EUCTR2006-000252-41-GB	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000252-41-GB	A1 Abweichende Population
(359)	EUCTR2006-002875-42-DE	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. - Effect of orally administered BIBF 1120 on FVC decline in IPF. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002875-42-DE	A1 Abweichende Population
(360)	EUCTR2006-004528-35-DE	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2992 50 mg once daily (BB) versus mFOLFOX7 alone as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer. - Combination of BIBF 1120, BIBW 2992 and mFOLFOX7 as first-line therapy for colorectal cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004528-35-DE	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>004528-35-DE</u>	
(361)	EUCTR2007-004803-36-DE	LUME-Lung 1: BIBF 1120 plus docetaxel as compared to placebo plus docetaxel in 2 nd line non small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004803-36-DE	A1 Abweichende Population
(362)	EUCTR2007-007800-13-IE	An Open-Label Extension Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Who Complete the CAPACITY Studies - Open-Label Extension of Pirfenidone CAPACITY Studies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007800-13-IE	A5 Abweichender Studientyp
(363)	EUCTR2008-002072-10-HU	BIBF 1120 plus pemetrexed compared to placebo plus pemetrexed in 2 nd line nonsquamous NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002072-10-HU	A1 Abweichende Population
(364)	EUCTR2008-005364-14-BE	A phase I-II study of BIBF 1120 and Folfox compared to Bevacizumab and Folfox in first line metastatic colorectal cancer patients. - BIBF 1120 vs Bevacizumab in CRC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005364-14-BE	A1 Abweichende Population
(365)	EUCTR2008-006831-10-DE	BIBF 1120 or placebo in combination with paclitaxel and carboplatin in first line treatment of ovarian cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006831-10-DE	A1 Abweichende Population
(366)	EUCTR2009-009516-44-GB	Compare safety and efficacy of BIBF 1120 versus sunitinib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009516-44-GB	A1 Abweichende Population
(367)	EUCTR2009-011925-14-GB	Phase I/II comparison of efficacy and safety of BBF 1120 and sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011925-14-GB	A1 Abweichende Population
(368)	EUCTR2009-013788-21-BE	A phase II open label, roll over study of the long term tolerability, safety and efficacy of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013788-21-BE	
(369)	EUCTR2009-013788-21-ES	<p>Ensayo clínico de Fase II, abierto, y de extensión para evaluar la tolerabilidad a largo plazo, la seguridad y la eficacia de BIBF 1120 administrado por vía oral en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática</p> <p>A phase II open label, roll over study of the long term tolerability, safety and efficacy of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:</p> <p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013788-21-ES</p>	A5 Abweichender Studientyp
(370)	EUCTR2010-019707-32-GB	<p>A Phase I/II study of continuous oral treatment with BIBF 1120 added to standard gemcitabine/cisplatin therapy in first line NSCLC patients with squamous cell histology. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:</p> <p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019707-32-GB</p>	A1 Abweichende Population
(371)	EUCTR2010-021407-24-DK	<p>Phase II study of BIBF 1120 in recurrent Glioblastoma multiforme. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:</p> <p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021407-24-DK</p>	A1 Abweichende Population
(372)	EUCTR2010-023050-37-DE	<p>A multicenter, randomized, phase II trial: BIBF 1120 vs. placebo in patients receiving oxaliplatin plus fluorouracil and leucovorin (mFOLFOX6) for advanced, chemorefractory metastatic colorectal cancer (mCRC) - TRICC-C. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:</p> <p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023050-37-DE</p>	A1 Abweichende Population
(373)	EUCTR2010-024251-87-DE	<p>Safety and Efficacy of BIBF 1120 at high dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:</p> <p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024251-87-DE</p>	A1 Abweichende Population
(374)	EUCTR2010-024252-29-FI	<p>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). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:</p> <p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024252-29-FI</p>	A1 Abweichende Population
(375)	EUCTR2011-	Randomisierte, unverblindete, multizentrische klinische Prüfung	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	000921-61-DE	der Phase I/II zum Vergleich einer Re-Bestrahlung plus einer Gabe von BIBF1120 gegenüber einer alleinigen Re-Bestrahlung zur Behandlung von Patienten mit erster oder zweiter Progression eines Glioblastoms. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000921-61-DE	Abweichende Population
(376)	EUCTR2011-001086-41-DE	A trial to test the effect of nintedanib together with chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001086-41-DE	A1 Abweichende Population
(377)	EUCTR2011-001649-34-ES	Ensayo Clínico para pacientes con cáncer de mama que compara BIBF 1120 frente BIBF 1120 administrado junto a paclitaxel. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001649-34-ES	A1 Abweichende Population
(378)	EUCTR2011-002766-21-GR	Long term safety study of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002766-21-GR	A5 Abweichender Studientyp
(379)	EUCTR2011-006288-23-FR	Evaluation of efficacy and safety of using Nintedanib (Vargatef®) as part of the neoadjuvant and adjuvant treatment surrounding interval debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006288-23-FR	A1 Abweichende Population
(380)	EUCTR2012-000564-14-BE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of the Safety and Tolerability of N-Acetylcysteine in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Background Treatment of Pirfenidone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000564-14-BE	A1 Abweichende Population
(381)	EUCTR2012-004076-19-BE	ENGOT-cx1/BGOG-cx1: “Randomized double-blind Phase II study comparing 3-weekly carboplatin + paclitaxel with or without concomitant and maintenance nintedanib (NINTEDANIB) in advanced or recurrent cervical carcinoma.”. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004076-19-BE	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(382)	EUCTR2012-004895-21-GB	A study to investigate a new drug called Nintedanib for patients who have bladder cancer that has spread to the deeper walls of the bladder. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004895-21-GB	A1 Abweichende Population
(383)	EUCTR2012-005201-48-DE	Nintedanib (BIBF 1120) in Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005201-48-DE	A1 Abweichende Population
(384)	EUCTR2013-001353-28-IT	An Open-Label, Randomized, Phase 2 Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone when Administered to Patients with Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001353-28-IT	A5 Abweichender Studientyp
(385)	EUCTR2013-002109-73-GB	NiCCC - A Randomised Phase II Study Of Nintedanib (BIBF1120) Compared To Chemotherapy in Patients With Recurrent Clear Cell Carcinoma Of The Ovary Or Endometrium. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002109-73-GB	A1 Abweichende Population
(386)	EUCTR2013-004324-11-ES	Study with BIBF1120 in lung cancer patients with an abnormal fibroblast growth factor-1 receptor (NVALT-15 study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004324-11-ES	A1 Abweichende Population
(387)	EUCTR2013-004324-11-NL	Study with BIBF1120 in lung cancer patients with an abnormal fibroblast growth factor-1 receptor (NVALT-15 study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004324-11-NL	A1 Abweichende Population
(388)	EUCTR2013-004458-34-DE	Clinical Trial to investigate the efficacy and safety of nintedanib/vargatef when combined with paclitaxel (chemotherapy) for treatment of patients suffering from metastatic melanoma with BRAF wildtyp. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004458-34-DE	A1 Abweichende Population
(389)	EUCTR2014-000861-32-DE	Standard-armed controlled study to assess the impact of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF Lung Fibrosis (RELIEF). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-	A7 Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>000861-32-DE</u>	
(390)	EUCTR2014-002022-12-BE	European Trial of Pirfenidone in BOS (EPOS). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002022-12-BE	A1 Abweichende Population
(391)	EUCTR2014-002022-12-GB	European Trial of Pirfenidone in BOS (EPOS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002022-12-GB	A1 Abweichende Population
(392)	EUCTR2014-003891-22-AT	Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients progressing after first-line chemotherapy (CTX): angiogenic biomarker identification, phase II trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003891-22-AT	A1 Abweichende Population
(393)	EUCTR2014-005016-42-IT	“Multicenter, prospective, open label study , in patients with non small cell lung cancer (NSCLC), stage IIIB / IV or recurrent, after the failure of first line chemotherapy in which it’s possible a treatment that evaluates the effectiveness and the safety of oral BIBF 1120 in combination with standard docetaxel therapy, which can be administered (at the discretion of the referring physician) with tri-weekly or weekly schedule. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005016-42-IT	A1 Abweichende Population
(394)	EUCTR2015-000640-42-FR	Safety, tolerability and PK of nintedanib in combination with pirfenidone in IPF. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000640-42-FR	A6 Zu kurze Studiendauer
(395)	EUCTR2015-002619-14-DE	Efficacy and safety of nintedanib when co-administered with sildenafil in IPF patients with advanced lung function impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002619-14-DE	A1 Abweichende Population
(396)	EUCTR2015-003148-38-ES	Effect of nintedanib on biomarkers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003148-38-ES	A6 Zu kurze Studiendauer
(397)	EUCTR2015-003148-38-FR	Effect of nintedanib on biomarkers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-	A6 Zu kurze Studiendauer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>003148-38-FR</u>	
(398)	EUCTR2015-003148-38-GB	Effect of nintedanib on biomarkers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003148-38-GB	A6 Zu kurze Studiendauer
(399)	EUCTR2015-003280-11-DE	A Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone (Esbriet) in Combination with Nintedanib (Ofev) in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003280-11-DE	A5 Abweichender Studientyp
(400)	EUCTR2015-003360-37-ES	Efficacy and safety of nintedanib in patients with PF-ILD. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003360-37-ES	A1 Abweichende Population
(401)	EUCTR2015-003360-37-FR	Efficacy and safety of nintedanib in patients with PF-ILD. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003360-37-FR	A1 Abweichende Population
(402)	EUCTR2015-004919-20-IT	A pilot study of nintedanib for lymphangioliomyomatosis (LAM). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004919-20-IT	A5 Abweichender Studientyp
(403)	EUCTR2015-005131-40-ES	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Sildenafil Added to Pirfenidone in Patients with Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Intermediate or High Probability of Pulmonary Hypertension due to the lung disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005131-40-ES	A1 Abweichende Population
(404)	EUCTR2016-000109-35-GB	A Phase I-II Trial of Combination Nab-paclitaxel and Nintedanib or Nab-paclitaxel and Placebo in Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma - N3 Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000109-35-GB	A1 Abweichende Population
(405)	EUCTR2016-000193-38-SE	ENGOT-EN1/FANDANGO: A randomized double-blind phase II trial of combination chemotherapy with nintedanib or placebo for patients with endometrial cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>000193-38-SE</u>	
(406)	EUCTR2016-000521-38-GB	Nintedanib as maintenance treatment of malignant cancer of the pleura. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000521-38-GB	A1 Abweichende Population
(407)	EUCTR2016-000877-19-GB	A phase ½ study in which, DTX-SPL8783, the trial medication will be administered (alone or in combination with nintedanib) in order to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics (distribution of DTX-SPL8783 in the body) and efficacy in patients with advanced malignant tumours. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000877-19-GB	A1 Abweichende Population
(408)	EUCTR2016-002647-42-GB	Pirfenidone in heart failure with preserved ejection fraction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002647-42-GB	A1 Abweichende Population
(409)	EUCTR2016-002744-17-ES	A Study of Pirfenidone in Patients with Unclassifiable Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002744-17-ES	A1 Abweichende Population
(410)	EUCTR2016-003403-66-NL	A trial to evaluate the safety of long term treatment with nintedanib in patients with scleroderma related lung fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003403-66-NL	A5 Abweichender Studientyp
(411)	EUCTR2016-003827-45-GB	AN OPEN LABEL PHASE IV, MULTICENTER, INTERNATIONAL, INTERVENTIONAL STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF DIET ON GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH IPF TREATED WITH PIRFENIDONE. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003827-45-GB	A4 Abweichende Endpunkte
(412)	EUCTR2016-003827-45-GR	AN OPEN LABEL PHASE IV, MULTICENTER, INTERNATIONAL, INTERVENTIONAL STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF DIET ON GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH IPF TREATED WITH PIRFENIDONE. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003827-45-GR	A4 Abweichende Endpunkte

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>003827-45-GR</u>	
(413)	EUCTR2017-000149-30-GB	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Safety, Tolerability and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000149-30-GB	A1 Abweichende Population
(414)	EUCTR2018-000525-32-ES	A follow-up study investigating long term treatment with nintedanib in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000525-32-ES	A5 Abweichender Studientyp
(415)	EUCTR2018-001747-31-FR	A Multi-center, Randomised, Double-blind Trial of Nintedanib in Lung Transplant (LTx) recipients with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) grade 1-2. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001747-31-FR	A1 Abweichende Population
(416)	EUCTR2018-001781-41-NL	Evaluation of safety and tolerability of pirfenidone in pulmonary scarring due to asbestos, a multicenter study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001781-41-NL	A5 Abweichender Studientyp
(417)	EUCTR2018-004530-14-ES	A study to find out how nintedanib is taken up in the body and how well it is tolerated in children and adolescents with Interstitial Lung Disease (ILD). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004530-14-ES	A1 Abweichende Population
(418)	EUCTR2019-004326-19-FR	Management of Progressive Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004326-19-FR	A1 Abweichende Population
(419)	IRCT2017031333044N1	Efficacy of Pirfenidone versus placebo in Idiopathic Pulmonary Fibrosis progression:a randomize clinical trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017031333044N1	A1 Abweichende Population
(420)	IRCT202003140	Pirfenidine in SARS-COV2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	46764N1	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200314046764N1	Population
(421)	ISRCTN15587630	Can a patient assistance program reduce the proportion of people with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) who stop taking pirfenidone?. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15587630	A5 Abweichender Studientyp
(422)	ISRCTN50772895	A study of Nintedanib compared to chemotherapy in patients with recurrent Clear Cell Carcinoma of the ovary or endometrium. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN50772895	A1 Abweichende Population
(423)	ISRCTN56349930	NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder cancEr. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN56349930	A1 Abweichende Population
(424)	ISRCTN87431833	Inflammatory and endothelial markers in heart disease: relation to tissue factor TF - effect of early controlled exercises post acute myocardial infarction on IL6, E-selectin, and TF. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN87431833	A1 Abweichende Population
(425)	JPRN-JapicCTI-163374	Nintedanib (BIBF 1120) in Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163374	A1 Abweichende Population
(426)	JPRN-jRCTs031190119	A phase II Study of CBDCA + ETP + Nintedanib for SCLC with IPF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190119	A5 Abweichender Studientyp
(427)	JPRN-jRCTs071180049	Japanese Intergroup Study of Nintedanib for NSCLC with IPF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180049	A1 Abweichende Population
(428)	JPRN-UMIN000005793	Open-label study of tiotropium/pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis with emphysema. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005793	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>UMIN000005793</u>	
(429)	JPRN-UMIN000007774	Phase II analysis for efficacy and safety of perioperative pirfenidone (Pirespa) therapy for patients with non-small cell lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007774	A1 Abweichende Population
(430)	JPRN-UMIN000008541	The effect of pirfenidone on the mortality risk score in IPF. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008541	A5 Abweichender Studientyp
(431)	JPRN-UMIN000010194	Use of the pirfenidone for the infant with steroid-resistant chronic lung disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010194	A5 Abweichender Studientyp
(432)	JPRN-UMIN000012395	Clinical Trial of Fetal Endotracheal Occlusion in fetuses with left sided isolated congenital diaphragmatic hernia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012395	A1 Abweichende Population
(433)	JPRN-UMIN000014967	A randomized, placebo-controlled double-blind, study evaluating the effect of pirfenidone in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014967	A1 Abweichende Population
(434)	JPRN-UMIN000015508	A prospective randomized, multicenter trial evaluating the efficacy and safety of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015508	A1 Abweichende Population
(435)	JPRN-UMIN000016045	A case-control study evaluating the efficacy and safety of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016045	A5 Abweichender Studientyp
(436)	JPRN-UMIN00001682	The evaluation of oxidative stress and the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A5 Abweichender

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	6	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016826	Studientyp
(437)	JPRN-UMIN000017114	Multicenter Phase 1b/2 Trial of Nintedanib with TAS-102 in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) who had the progression or intolerant to standard therapies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017114	A1 Abweichende Population
(438)	JPRN-UMIN000019436	Randomized Phase 2 study of Nintedanib and Pirfenidone versus Nintedanib following a clinically meaningful decline in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis administering pirfenidone. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019436	A1 Abweichende Population
(439)	JPRN-UMIN000019751	Prospective study of predictor for efficiency of treatment with Nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019751	A5 Abweichender Studientyp
(440)	JPRN-UMIN000020682	The comparison of the efficacy and safety of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020682	A5 Abweichender Studientyp
(441)	JPRN-UMIN000020722	Prospective study of efficiency of fibrosis score in computed tomography as predictor after treatment with Nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020722	A1 Abweichende Population
(442)	JPRN-UMIN000021036	Effects of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis - analysis on long term prognosis and predictive factors -. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021036	A5 Abweichender Studientyp
(443)	JPRN-UMIN000021591	The pilot study of Nintedanib and Carboplatin plus Paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021591	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>UMIN000021591</u>	
(444)	JPRN-UMIN000022232	Prospective observational study to predict sensitive marker after administration of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022232	A5 Abweichender Studientyp
(445)	JPRN-UMIN000026376	Long-term Effect of Pulmonary Rehabilitation under Nintedanib treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026376	A1 Abweichende Population
(446)	JPRN-UMIN000026799	A randomized phase 3 study of carboplatin plus nab-paclitaxel with or without nintedanib for advanced non-small-cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026799	A1 Abweichende Population
(447)	JPRN-UMIN000029411	Phase III study of perioperative pirfenidone therapy in patients with non-small-cell lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) for confirming the effect for prevention of postoperative acute exacerbation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029411	A1 Abweichende Population
(448)	JPRN-UMIN000036457	Exploratory study of blood biomarkers to predict the therapeutic effect of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036457	A5 Abweichender Studientyp
(449)	JPRN-UMIN000038192	Safety and tolerability of Nintedanib in Japanese patients with early stage of idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038192	A5 Abweichender Studientyp
(450)	JPRN-UMIN000039537	An observation study of perioperative nintedanib therapy in patients with non-small-cell lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039537	A1 Abweichende Population
(451)	JPRN-UMIN00003960	Nintedanib treatment for the patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease-a prospective observational	A5 Abweichender

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	5	study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039605	Studientyp
(452)	KCT0003443	Open/ multicenter/single arm/ phase II/ biomarker driven umbrella trial for head and neck squamous cell carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003443	A1 Abweichende Population
(453)	NCT00001596	Oral Pirfenidone for the Pulmonary Fibrosis of Hermansky-Pudlak Syndrome. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001596	A1 Abweichende Population
(454)	NCT00001959	Pirfenidone to Treat Kidney Disease (Focal Segmental Glomerulosclerosis). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001959	A1 Abweichende Population
(455)	NCT00011076	Pirfenidone to Treat Hypertrophic Cardiomyopathy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00011076	A1 Abweichende Population
(456)	NCT00020631	Pirfenidone in Treating Patients With Fibrosis Caused by Radiation Therapy for Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00020631	A5 Abweichender Studientyp
(457)	NCT00053937	Pirfenidone in Treating Young Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00053937	A1 Abweichende Population
(458)	NCT00063583	Pirfenidone: A New Drug to Treat Kidney Disease in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00063583	A1 Abweichende Population
(459)	NCT00076102	Pirfenidone in Children and Young Adults With Neurofibromatosis Type I and Progressive Plexiform Neurofibromas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00076102	A5 Abweichender Studientyp
(460)	NCT00080223	Safety Study of Oral Pirfenidone in Patients With Pulmonary Fibrosis/Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00080223	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(461)	NCT00287716	Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00287716	A1 Abweichende Population
(462)	NCT00287729	Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00287729	A1 Abweichende Population
(463)	NCT00332033	Development of a Non-Invasive Treatment for Uterine Leiomyoma (Fibroids). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00332033	A1 Abweichende Population
(464)	NCT00514683	Safety And Efficacy of BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514683	A1 Abweichende Population
(465)	NCT00662038	Open-Label Study of the Long Term Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00662038	A5 Abweichender Studientyp
(466)	NCT00706628	A Multi-centre 3-arm Randomised Phase II Trial of BIBF 1120 Versus BIBW 2992 Versus Sequential Administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Hormone-resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00706628	A1 Abweichende Population
(467)	NCT00710762	A Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of Continuous Maintenance Treatment With BIBF 1120 Following Chemotherapy in Patients With Relapsed Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00710762	A1 Abweichende Population
(468)	NCT00715403	A Phase I/II Open Label Extension Study of BIBF 1120 Administered Orally Once or Twice Daily to Establish Safety, Pharmacokinetics and Efficacy in Patients With Advanced Solid Tumours and Clinical Benefit From Previous Therapy With BIBF 1120. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00715403	A1 Abweichende Population
(469)	NCT00730821	Phase I of BIBW 2992/BIBF 1120 Combination Therapy in Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730821	
(470)	NCT00754780	Clinical Trial of Pirfenidone in Adult Patients With Neurofibromatosis 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00754780	A5 Abweichender Studientyp
(471)	NCT00801294	A Phase II Trial of Weekly Alternating Sequential Administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00801294	A1 Abweichende Population
(472)	NCT00876460	BIBF 1120 + Docetaxel (Japan) in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer, Phase I. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00876460	A1 Abweichende Population
(473)	NCT00979576	BIBF 1120 in Combination With Pemetrexed in Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00979576	A1 Abweichende Population
(474)	NCT00987935	A Phase I / II Trial of Nintedanib in Asian Hepatocellular Carcinoma Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00987935	A1 Abweichende Population
(475)	NCT00998296	Phase I Dose Escalation Study of Concomitant BIBF 1120 and BIBW 2992 in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00998296	A1 Abweichende Population
(476)	NCT01022853	Combination of BI6727 (Volasertib) and BIBF1120 in Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01022853	A1 Abweichende Population
(477)	NCT01024920	Compare Safety and Efficacy of BIBF 1120 Versus Sunitinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024920	A1 Abweichende Population
(478)	NCT01136174	Safety and PK Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With IPF. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01136174	A6 Zu kurze Studiendauer
(479)	NCT01225887	Nintedanib in Treating Patients With Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225887	
(480)	NCT01251484	BIBF 1120 in Recurrent Glioblastoma Multiforme. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01251484	A1 Abweichende Population
(481)	NCT01314105	BIBF 1120 + Carboplatin/Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Patients With Advanced Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01314105	A1 Abweichende Population
(482)	NCT01329549	Dose Escalation Study of BIBF 1120 in Combination With Carboplatin and PLD in Relapsed Ovarian Cancer (OC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01329549	A1 Abweichende Population
(483)	NCT01346540	A Phase I/II Study of Continuous Oral Treatment With BIBF 1120 Added to Standard Gemcitabine/Cisplatin Therapy in First Line NSCLC Patients With Squamous Cell Histology. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01346540	A1 Abweichende Population
(484)	NCT01349296	BIBF 1120 and RAD001 in Solid Tumors - Phase I. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01349296	A1 Abweichende Population
(485)	NCT01362361	TRICC-C (AIO-KRK-0111): BIBF 1120 Versus Placebo in Patients Receiving Oxaliplatin Plus Fluorouracil and Leucovorin (mFOLFOX6) for Advanced, Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362361	A1 Abweichende Population
(486)	NCT01366209	Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366209	A1 Abweichende Population
(487)	NCT01380782	BIBF 1120 for Recurrent High-Grade Gliomas. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01380782	A1 Abweichende Population
(488)	NCT01417156	Safety and PK Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With IPF: Follow up Study From 1199.31(NCT01136174). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01417156	A5 Abweichender Studientyp
(489)	NCT01441297	BIBF 1120 as Second Line Treatment for Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441297	Population
(490)	NCT01484080	Neoadjuvant Paclitaxel Versus BIBF 1120 Priming Followed by BIBF 1120 Plus Paclitaxel in Early HER-2 Negative Breast Cancer With Proteomic and Dynamic Imaging Correlates. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484080	A1 Abweichende Population
(491)	NCT01485874	Doxorubicin + BIBF 1120 in Patients for Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485874	A1 Abweichende Population
(492)	NCT01504334	Safety and Efficacy Study of Pirfenidone to Treat Idiopathic Pulmonary Fibrosis(IPF). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01504334	A1 Abweichende Population
(493)	NCT01548924	Determination of Dose of Antiangiogenic Multitargeted DOVITINIB (TKI258) Plus Paclitaxel in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01548924	A1 Abweichende Population
(494)	NCT01583322	Vargatef in Addition to First Line Chemotherapy With Interval Debulking Surgery in Patients With Ovarian Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01583322	A1 Abweichende Population
(495)	NCT01594125	Dose Escalation Study of Nintedanib (BIBF 1120) in Japanese Patients With Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01594125	A1 Abweichende Population
(496)	NCT01610869	Low Dose Cyclophosphamide +/- Nintedanib in Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01610869	A1 Abweichende Population
(497)	NCT01619085	Extension Trial of the Long Term Safety of BIBF 1120 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619085	A5 Abweichender Studientyp
(498)	NCT01658462	Phase II Study of Docetaxel +/- Nintedanib in Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01658462	A1 Abweichende Population
(499)	NCT01666600	NOA-12: BIBF1120 and R-RT in Glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01666600	Population
(500)	NCT01679613	Investigation of Drug-drug Interaction of Nintedanib and Ketoconazole in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01679613	A1 Abweichende Population
(501)	NCT01683682	An Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Carboplatin and Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV (VENUS-2). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01683682	A1 Abweichende Population
(502)	NCT01684111	An Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non Small Lung Cell Cancer - Stage IV (VENUS-1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01684111	A1 Abweichende Population
(503)	NCT01714232	Evaluation of Blood Glucose Meter Systems. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01714232	A1 Abweichende Population
(504)	NCT01751022	Attain Performa™ Quadripolar Lead Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751022	A1 Abweichende Population
(505)	NCT01770392	Relative Bioavailability of a Single Dose of Nintedanib Given Alone and in Combination With Multiple Doses of Rifampicin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01770392	A1 Abweichende Population
(506)	NCT01788982	Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01788982	A1 Abweichende Population
(507)	NCT01872689	A Study of Lebrikizumab in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01872689	A1 Abweichende Population
(508)	NCT01890265	Evaluate the Safety and Efficacy of FG-3019 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890265	A1 Abweichende Population
(509)	NCT01907100	Nintedanib (BIBF 1120) in Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907100	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(510)	NCT01933334	Safety and Tolerability of Pirfenidone in Participants With Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) (LOTUSS). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01933334	A6 Zu kurze Studiendauer
(511)	NCT01948141	Nintedanib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Up to Two Previous Chemotherapy Regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01948141	A1 Abweichende Population
(512)	NCT01951846	To Determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) of BIBF 1120 in Patients With Solid Tumours. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951846	A1 Abweichende Population
(513)	NCT01979952	Nintedanib Twice Daily vs Placebo in Patients Diagnosed With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979952	A1 Abweichende Population
(514)	NCT02009293	The Effect of Pirfenidone on Cough in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009293	A2 Abweichende Intervention
(515)	NCT02009579	ENGOT-cx1/BGOG-cx1: 3 Weekly Carboplatin/Paclitaxel With or Without Nintedanib in Cervix Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009579	A1 Abweichende Population
(516)	NCT02136992	Clinical Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136992	A1 Abweichende Population
(517)	NCT02141087	Expanded Access Program (EAP): Allow Patients in the US With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Access to Pirfenidone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141087	A5 Abweichender Studientyp
(518)	NCT02149108	Nintedanib (BIBF 1120) vs Placebo in Refractory Metastatic Colorectal Cancer (LUME-Colon 1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02149108	A1 Abweichende Population
(519)	NCT02152059	A Study to Evaluate the Good and Bad Effects of BIBF1120 in Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Previously Benefited From First-line Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2016.	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152059	Population
(520)	NCT02161952	Pirfenidone, an Antifibrotic and Antiinflammatory Drug. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02161952	A1 Abweichende Population
(521)	NCT02171156	Expanded Access Program of Nintedanib in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (EAP). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02171156	A5 Abweichender Studientyp
(522)	NCT02178527	Podiatry Intervention to Reduce Falls in Elderly Care Trial (PIRFECT). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178527	A1 Abweichende Population
(523)	NCT02182050	Efficacy and Safety of Oral Treatment With BIBF 1120 ES in Advanced Non-small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182050	A1 Abweichende Population
(524)	NCT02182063	A Study With BIBF 1120 in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182063	A1 Abweichende Population
(525)	NCT02182076	Pharmacokinetics/Bioavailability of BIBF 1120 Administered to Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182076	A1 Abweichende Population
(526)	NCT02182102	Dose Escalation of BIBF 1120 Combined With Pemetrexed in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182102	A1 Abweichende Population
(527)	NCT02182128	A Dose-escalation Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182128	A1 Abweichende Population
(528)	NCT02182141	An Dose Escalation Study of BIBF 1120 Administered in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182141	A1 Abweichende Population
(529)	NCT02182154	Metabolism and Pharmacokinetics of [14C]-BIBF 1120 in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182154	Population
(530)	NCT02182193	Safety and Relative Bioavailability of BIBF 1120 Soft Gelatine Capsules Charge 1, BIBF 1120 Soft Gelatine Capsules Charge 2 and BIBF 1120 Drinking Solution in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182193	A1 Abweichende Population
(531)	NCT02182206	An Dose Escalation Study of Treatment With BIBF 1120 in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182206	A1 Abweichende Population
(532)	NCT02182219	Oral Treatment With BIBF 1120 Together With Docetaxel and Prednisone in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182219	A1 Abweichende Population
(533)	NCT02182232	A Dose Escalation Study of BIBF 1120 Together With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Stage Non-small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182232	A1 Abweichende Population
(534)	NCT02182245	Dose Escalation Study of BIBF 1120 in Patients With Advanced Gynaecological Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182245	A1 Abweichende Population
(535)	NCT02182258	Safety and Tolerability Study of BIBF 1120 as Intravenous Infusion and Absolute Bioavailability of BIBF 1120 as Soft Gelatine Capsule in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182258	A1 Abweichende Population
(536)	NCT02191865	Nintedanib in Volunteers With Hepatic Impairment Compared With Healthy Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191865	A1 Abweichende Population
(537)	NCT02222376	Effect of Topic Pirfenidone in Diabetic Ulcers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02222376	A1 Abweichende Population
(538)	NCT02225405	Cisplatin, Docetaxel, and Nintedanib Before Surgery in Treating Patients With Previously Untreated Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225405	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(539)	NCT02230982	Expanded Access Program of Nintedanib in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02230982	A5 Abweichender Studientyp
(540)	NCT02231164	LUME-Columbus: Nintedanib Plus Docetaxel in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Translational Research. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231164	A1 Abweichende Population
(541)	NCT02234596	Nintedanib in Patients With Advanced Esophagogastric Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02234596	A1 Abweichende Population
(542)	NCT02262299	European Trial of Pirfenidone in BOS, A European Multi-center Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02262299	A1 Abweichende Population
(543)	NCT02278978	BIBF1120 in Patients With Advanced FGFR3 Mutated, Overexpressed, or Wild Type Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278978	A1 Abweichende Population
(544)	NCT02294331	Attain Performa™ Left Ventricular (LV) Quadripolar Leads Chronic Performance Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294331	A1 Abweichende Population
(545)	NCT02296281	Safety and Efficacy Study of Pirfenidone to Treat Grade 2 or Above Radiation-induced Lung Injury. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296281	A1 Abweichende Population
(546)	NCT02299141	Nintedanib in Molecularly Selected Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299141	A1 Abweichende Population
(547)	NCT02300298	Nintedanib Plus Docetaxel in Japanese Patients With Adenocarcinoma Subtype Non-small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300298	A1 Abweichende Population
(548)	NCT02308553	Efficacy and Safety of Nintedanib Combined With Paclitaxel Chemotherapy for Patients With BRAF wt Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308553	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(549)	NCT02389764	Nintedanib For HER2-Negative Metastatic Inflammatory Breast Cancer (MIBC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389764	A1 Abweichende Population
(550)	NCT02393755	Nintedanib and Capecitabine in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393755	A1 Abweichende Population
(551)	NCT02399215	Nintedanib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02399215	A1 Abweichende Population
(552)	NCT02408744	Utility of Prolonged-release Pirfenidone in the Progression of Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408744	A1 Abweichende Population
(553)	NCT02452463	Nintedanib Compared With Placebo in Treating Against Radiation-Induced Pneumonitis in Patients With Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery and Are Undergoing Chemoradiation Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452463	A1 Abweichende Population
(554)	NCT02461394	User Performance Evaluation of Contour Plus, Accu-Chek Active, Accu-Chek Performa and OneTouch Select Simple Blood Glucose Monitoring Systems Following ISO 15197:2013. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461394	A1 Abweichende Population
(555)	NCT02496182	Pirfenidone in the Chronic Hypersensitivity Pneumonitis Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496182	A1 Abweichende Population
(556)	NCT02496585	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nintedanib (BIBF 1120) + Prednisone Taper in Patients With Radiation Pneumonitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496585	A1 Abweichende Population
(557)	NCT02525484	A Bioequivalence Study Comparing Pirfenidone Tablet and Capsule Dosage Forms in Healthy Adult Participants. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525484	A1 Abweichende Population
(558)	NCT02530359	Pirfenidone Effect on the Recovery of Renal Function in Septic Acute Kidney Injury. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020].	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530359	Population
(559)	NCT02531386	System Accuracy Evaluation of 6 CE-marked Blood Glucose Monitoring System Following ISO 15197:2013. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531386	A1 Abweichende Population
(560)	NCT02531737	Nintedanib (Vargatef®) Plus Docetaxel in Second Line of Treatment in Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531737	A1 Abweichende Population
(561)	NCT02551068	High Oxygen Delivery to Preserve Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients Treated With Nintedanib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551068	A1 Abweichende Population
(562)	NCT02552849	Observational Study to Evaluate Disease Course and Outcomes in Patients Treated With Esbriet (Pirfenidone) for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in Canada. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02552849	A5 Abweichender Studientyp
(563)	NCT02558387	Trial of BIBF1120 (Nintedanib) in Patients With Recurrent or Metastatic Salivary Gland Cancer of the Head and Neck. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558387	A1 Abweichende Population
(564)	NCT02568449	Nintedanib in Treating Patients With Malignant Pleural Mesothelioma That Is Recurrent. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568449	A1 Abweichende Population
(565)	NCT02572752	Relative Bioavailability of 2 Oral Formulations of Nintedanib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572752	A1 Abweichende Population
(566)	NCT02606877	A Study to Compare the Amount of Nintedanib and Pirfenidone in the Blood When Nintedanib and Pirfenidone Are Given Separately or in Combination. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606877	A5 Abweichender Studientyp
(567)	NCT02607722	All-Case Surveillance of Ofev in Patients With IPF in Japan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607722	A5 Abweichender Studientyp
(568)	NCT02619162	Nintedanib+Letrozole in Postmenopausal Women With Breast Cancer: Clinical Trial Safety and Pharmacodynamics. ICTRP.	A1 Abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619162	Population
(569)	NCT02622477	Clinical Progression of Mild to Moderate Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Under a Therapy With Esbriet® (Pirfenidone). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02622477	A5 Abweichender Studientyp
(570)	NCT02632877	Efficacy of Pirfenidone Plus MODD in Diabetic Foot Ulcers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632877	A1 Abweichende Population
(571)	NCT02648048	A Study of Oral Vismodegib in Combination With Pirfenidone in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648048	A5 Abweichender Studientyp
(572)	NCT02665143	A Randomized Trial of a Combination of Nintedanib/Placebo in Combination With Induction Chemotherapy for Patients With Refractory or First Relapse Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02665143	A1 Abweichende Population
(573)	NCT02667704	Influence of Bosentan on the Pharmacokinetics of Nintedanib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02667704	A1 Abweichende Population
(574)	NCT02668393	Nintedanib and Weekly Docetaxel in Lung Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668393	A1 Abweichende Population
(575)	NCT02689778	Effect of Pirfenidone on Glomerular Filtration Rate and Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689778	A1 Abweichende Population
(576)	NCT02699879	Evaluation of Long-Term Safety of Pirfenidone (Esbriet) in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02699879	A5 Abweichender Studientyp
(577)	NCT02730416	Combination Chemotherapy With Nintedanib / Placebo in Endometrial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730416	A1 Abweichende Population
(578)	NCT02751385	Investigation of the Effect of Nintedanib on the Pharmacokinetics of a Combination of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02751385	
(579)	NCT02780700	Nintedanib Alone or in Combination With Capecitabine in Refractory Metastatic Colorectal Cancer [LUME-Colon 2]. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780700	A1 Abweichende Population
(580)	NCT02788474	Effect of Nintedanib on Biomarkers of Extracellular Matrix Turnover in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Limited Forced Vital Capacity Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02788474	A6 Zu kurze Studiendauer
(581)	NCT02802345	Efficacy and Safety of Nintedanib When Co-administered With Sildenafil in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients With Advanced Lung Function Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02802345	A1 Abweichende Population
(582)	NCT02808247	Ph II Nintedanib vs. Ifosfamide in Soft Tissue Sarcoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02808247	A1 Abweichende Population
(583)	NCT02808871	Phase II Study of Pirfenidone in Patients With RAILD (TRAIL1). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02808871	A1 Abweichende Population
(584)	NCT02821689	Pirfenidone in Progressive Interstitial Lung Disease Associated With Clinically Amyopathic Dermatomyositis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821689	A1 Abweichende Population
(585)	NCT02823236	Efficacy of Intralesional Triamcinolone and 8% Topical Pirfenidone for Treatment of Keloid Scars. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823236	A1 Abweichende Population
(586)	NCT02835833	Study of Nintedanib Plus Bevacizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835833	A1 Abweichende Population
(587)	NCT02856425	Trial Of Pembrolizumab And Nintedanib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856425	A1 Abweichende Population
(588)	NCT02856867	Nintedanib Plus mFOLFOX6 for Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Adenocarcinoma (MEGAN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856867	
(589)	NCT02863055	Nintedanib as Switch Maintenance Treatment of Pleural Malignant Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863055	A1 Abweichende Population
(590)	NCT02902484	Study of Nintedanib and Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902484	A1 Abweichende Population
(591)	NCT02916576	User Performance Evaluation of Contour® Plus One, Accu-Chek® Performa Connect, FreeStyle Optium Neo and OneTouch® Select Plus Blood Glucose Monitoring Systems Following ISO 15197:2013; EN ISO 15197:2015. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02916576	A1 Abweichende Population
(592)	NCT02951429	Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Pirfenidone in Combination With Sildenafil in Participants With Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Intermediate or High Probability of Group 3 Pulmonary Hypertension. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951429	A1 Abweichende Population
(593)	NCT02958917	Study of Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02958917	A1 Abweichende Population
(594)	NCT02999178	Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999178	A1 Abweichende Population
(595)	NCT03017885	Post Marketing Surveillance of Nintedanib in Indian Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) After First-line Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03017885	A1 Abweichende Population
(596)	NCT03047031	Post Marketing Surveillance of Nintedanib in Indian Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047031	A5 Abweichender Studientyp
(597)	NCT03062943	A Study of Nintedanib for LymphAngioleioMyomatosis (LAM). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03062943	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(598)	NCT03068234	Pirfenidone as Treatment of Skin Fibrosis in Systemic Sclerosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068234	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(599)	NCT03076320	Pirfenidone Plus M-DDO Gel in Moderate and Severe Acne. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076320	A1 Abweichende Population
(600)	NCT03099187	A Study of Pirfenidone in Patients With Unclassifiable Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099187	A1 Abweichende Population
(601)	NCT03115619	Quality of Life Study in Participants With IPF Under Pirfenidone Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115619	A5 Abweichender Studientyp
(602)	NCT03177291	Pirfenidone Combined With Standard First-Line Chemotherapy in Advanced-Stage Lung NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177291	A1 Abweichende Population
(603)	NCT03208933	Open-label Study to Assess the Effectiveness of Pirfenidone in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208933	A5 Abweichender Studientyp
(604)	NCT03221257	Scleroderma Lung Study III - Combining Pirfenidone With Mycophenolate. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03221257	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(605)	NCT03242759	Non-Interventional Study (NIS) Collecting Experiences For IPF in Taiwan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242759	A5 Abweichender Studientyp
(606)	NCT03258801	Pirfenidone as Bridging Therapy for Lung Transplant in Patients Suffering From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258801	A5 Abweichender Studientyp
(607)	NCT03260556	Pirfenidone for Progressive Fibrotic Sarcoidosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260556	A1 Abweichende Population
(608)	NCT03281200	Chart Review Study to Describe the Clinical Profile of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Patients Treated With Nintedanib (OFEV®) in Real-world Practice in Spain. ICTRP. 2018.	A5 Abweichender

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03281200	Studientyp
(609)	NCT03283007	Nintedanib in Lung Transplant Recipients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Grade 1-2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283007	A1 Abweichende Population
(610)	NCT03287947	LCI-GI-APX-NIN-001: Nintedanib in Metastatic Appendiceal Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03287947	A1 Abweichende Population
(611)	NCT03292250	Korean Cancer Study Group: Translational biomarker Driven Umbrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC)]. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292250	A1 Abweichende Population
(612)	NCT03313180	A Trial to Evaluate the Safety of Long Term Treatment With Nintedanib in Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313180	A5 Abweichender Studientyp
(613)	NCT03315741	The Safety and Tolerability of Pirfenidone for BOS After HCT. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03315741	A5 Abweichender Studientyp
(614)	NCT03359863	Pirfenidone for Restrictive Chronic Lung Allograft Dysfunction. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359863	A1 Abweichende Population
(615)	NCT03361319	Combination Nab-paclitaxel (N-P) and Nintedanib or N-P and Placebo in Relapsed NSCLC Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361319	A1 Abweichende Population
(616)	NCT03363815	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of CC-90001 on the Pharmacokinetics of Omeprazole, Midazolam, Warfarin, Rosuvastatin, Metformin, Digoxin, and Nintedanib in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363815	A1 Abweichende Population
(617)	NCT03377023	Phase I/II Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Nintedanib in Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377023	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(618)	NCT03385668	Pilot Study of Pirfenidone in Pulmonary Fibrosis With Anti-myeloperoxidase Antibodies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03385668	A5 Abweichender Studientyp
(619)	NCT03473340	Studying the Treatment Effect of Pirfenidone in Chronic Lung Allograft Dysfunction (STOP-CLAD). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473340	A1 Abweichende Population
(620)	NCT03513484	Nintedanib and Azacitidine in Treating Participants With HOX Gene Overexpression Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513484	A1 Abweichende Population
(621)	NCT03530150	Pirfenidone and Its Role in Burn Wound Healing. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03530150	A1 Abweichende Population
(622)	NCT03539289	Evaluate the Effect of Diet on Gastrointestinal Adverse Events in Patients With IPF Treated With Pirfenidone. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539289	A5 Abweichender Studientyp
(623)	NCT03562416	Continuation of Nintedanib After Single Lung Transplantation in IPF Subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562416	A1 Abweichende Population
(624)	NCT03567785	Supporting Adherence to Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567785	A5 Abweichender Studientyp
(625)	NCT03675581	A Study to Test Whether Nintedanib Influences the Components of Birth-control Pills in Women With Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675581	A5 Abweichender Studientyp
(626)	NCT03692481	Evolution of Lung 18FDG Uptake in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Receiving Pirfenidone. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03692481	A5 Abweichender Studientyp
(627)	NCT03710824	Investigating Trends in Quality of Life in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Under Treatment With Nintedanib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710824	
(628)	NCT03717012	Study of Pulmonary Rehabilitation in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03717012	A1 Abweichende Population
(629)	NCT03761082	Post Marketing Surveillance of PIRESPA® TAB 200mg (Pirfenidone) for Evaluating the Safety and Efficacy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761082	A5 Abweichender Studientyp
(630)	NCT03805477	Nintedanib in Patients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03805477	A5 Abweichender Studientyp
(631)	NCT03820726	A Follow-up Study Investigating Long Term Treatment With Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820726	A5 Abweichender Studientyp
(632)	NCT03843892	An Expanded Access Program to Provide Nintedanib to Patients With Non-IPF ILD Who Have no Alternative Treatment Possibilities. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03843892	A5 Abweichender Studientyp
(633)	NCT03856853	Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patient With Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03856853	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(634)	NCT03857854	Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patient With Dermatomyositis Interstitial Lung Disease (Dm-ILD). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03857854	A1 Abweichende Population
(635)	NCT03902509	A Study About Safety and Efficacy of Pirfenidone to Treat Grade 2 or Grade3 Radiation-induced Lung Injury. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03902509	A1 Abweichende Population
(636)	NCT03939520	Management of Progressive Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939520	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(637)	NCT03954782	Efficacy of Nintedanib Per os as a Treatment for Epistaxis in HHT Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954782	A1 Abweichende Population
(638)	NCT03958071	A Study Based on Medical Records That Looks at the Characteristics of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients Grouped by the Type of Medication They Are Taking. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03958071	A5 Abweichender Studientyp
(639)	NCT03981094	A Study of the Pharmacokinetic Interaction Between Pirfenidone and BMS-986278 in Healthy Participants. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03981094	A1 Abweichende Population
(640)	NCT04099407	Pirfenidone and Advanced Liver Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099407	A1 Abweichende Population
(641)	NCT04126538	Pirfenidone Capsule in Patients With Chronic Kidney Disease G2 and G3a Study on Safety and Pharmacokinetics. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04126538	A1 Abweichende Population
(642)	NCT04161014	The Nintedanib in Progressive Pneumoconiosis Study (NiPPS): a Collaborative NSW Treatment Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161014	A5 Abweichender Studientyp
(643)	NCT04193592	Efficacy and Safety of Pirfenidone Treatment in HPS-ILD. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04193592	A5 Abweichender Studientyp
(644)	NCT04258397	Trial of Pirfenidone to Prevent Progression in Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04258397	A1 Abweichende Population
(645)	NCT04282902	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pirfenidone With Novel Coronavirus Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04282902	A1 Abweichende Population
(646)	NCT04325217	Post-marketing Surveillance on Long Term Use of Ofev Capsules in Systemic Scleroderma Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) in Japan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04325217	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(647)	NCT04338802	Efficacy and Safety of Nintedanib in the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Patients With Moderate to Severe COVID -19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338802	A1 Abweichende Population
(648)	NTR4588	Treatment with BIBF1120 capsules lung carcinoma patients with an abnormal fibroblast growth factor-1 receptor (NVALT15). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4588	A1 Abweichende Population
(649)	PER-003-09	BIBF 1120 plus pemetrexed compared to placebo plus pemetrexed in 2 nd line nonsquamous NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-003-09	A1 Abweichende Population
(650)	PER-045-15	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF LEBRIKIZUMAB IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-045-15	A1 Abweichende Population
(651)	PER-071-11	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 3 STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PIRFENIDONE IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-071-11	A1 Abweichende Population
(652)	PER-097-12	AN OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF THE LONG-TERM SAFETY OF PIRFENIDONE IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS (IPF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-097-12	A5 Abweichender Studientyp
(653)	RBR-7nw8wz	Impact of using an automatic bolus calculator for glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-7nw8wz	A1 Abweichende Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SENSICIS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung Untersuchung der Wirksamkeit sowie der Sicherheit von oral verabreichtem Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit SSc-ILD. Als primärer Endpunkt wird die Verringerung der Lungenfunktionsabnahme, gemessen als jährliche Abnahme der FVC, ermittelt.</p> <p>Hypothesen Bewertung der Überlegenheit von Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit SSc-ILD. Eine hierarchische Testprozedur wurde zum Testen des primären sowie der Main-sekundären Endpunkte benutzt, um den α-Fehler (Fehler 1.Art) zu kontrollieren.</p> <p><u>Hypothese 1:</u> Nullhypothese (H_{01}): Keine Unterschiede der jährlichen Abnahme der FVC zwischen den Gruppen Nintedanib 150 mg bid und Placebo. Alternativhypothese (H_{a1}): Die jährliche Abnahme der FVC ist bei Patienten unter Nintedanib 150 mg bid geringer als unter Placebo.</p> <p><u>Hypothese 2:</u> Nullhypothese (H_{02}): Keine Unterschiede in der absoluten Veränderung des mRSS vom Ausgangswert bis Woche 52 Alternativhypothese (H_{a2}): Es gibt einen Unterschied in der absoluten Veränderung des mRSS vom Ausgangswert bis Woche 52.</p> <p><u>Hypothese 3:</u> Nullhypothese (H_{03}): Keine Unterschiede in der absoluten Veränderung des SGRQ-Gesamtscores vom Ausgangswert bis Woche 52. Alternativhypothese (H_{a3}): Es gibt einen Unterschied in der absoluten Veränderung des SGRQ-Gesamtscores vom Ausgangswert bis Woche 52.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1:1 Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: doppelblind Studienhorizont: 52 Wochen + 28 Tage Nachbeobachtung (die einzelnen Patienten blieben bis zu 100 Wochen in der Studie oder bis der letzte Patient seine letzte Visite zu Woche 52 hatte, diese Daten wurden explorativ ausgewertet) Design: parallel, zweiarmig, placebokontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Globales Amendment 1 (02/2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zu den regelmäßigen durchzuführenden Schwangerschaftstests wurden hinzugefügt • Einschlusskriterium 5 wurde geändert: der Referenzzeitpunkt für die vergangene HRCT wurde von Visite 2 zu Visite 1 geändert • Ausschlusskriterium 8 wurde aktualisiert, um zu verdeutlichen, dass Patienten mit Ulzerationen (sowohl digitale als auch schwere) nach Ermessen des Prüfarztes ausgeschlossen werden können. • Ausschlusskriterium 12 wurde aktualisiert, um zu verdeutlichen, dass auch schwere gastrointestinale Symptome aufgrund von SSc zum Ausschluss führen können. • Ausschlusskriterium 25 wurde auf Anraten der Behörden hinzugefügt: Ausschluss von Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung • Die Beschränkungen bzgl. der Begleitmedikation mit Kortikosteroiden wurden geändert. • Die Beschreibung der Methode zur Messung der DL_{CO} wurde innerhalb des Protokolls harmonisiert • Mycophenolat/Natrium wurde zu „Mycophenolate“ hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass es zwei Arten des Wirkstoffs gibt. <p>Globales Amendment 2 (01/2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Restriktion bei der Auswahl der Patienten mit stabiler Dosis von Mycophenolat oder Methotrexat in der Studie • Anzahl der Zentren und Länder wurde aktualisiert (von 170 zu 230 Zentren und von 20 zu 33 Ländern) • Einschlusskriterium 5 wurde überarbeitet: Diagnose der SSc sollte innerhalb von 7 Jahren anstatt von 5 Jahren vor Visite 1 gestellt worden sein • Ausschlusskriterium 4 wurde geändert: der Referenzzeitpunkt für die Bewertung bzgl. der Atemwegsobstruktion wurde von Visite 1 zu Visite 2 geändert • Ausschlusskriterium 18 bzgl. der Restriktionen der Begleitbehandlungen wurde entfernt • Ausschlusskriterium 22 wurde geändert: Eileiterverschluss als Beispiel für eine Methode der Sterilisation wurde entfernt. • Ausschlusskriterium 26 wurde hinzugefügt: Ausschluss von Patienten mit einer renalen Krise aufgrund der SSc in der Vergangenheit • UE Erfassung: Verdeutlichung, dass ein unabhängiges Bewertungskomitee alle Todesfälle hinsichtlich ihrer primären Todesursache bewertet. • Die absolute Veränderung des CRISS Index Score vom Ausgangswert bis Woche 52 wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt und von der Liste der weiteren Endpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entfernt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der ATA-Status und der predicted FVC (%) zu Studienbeginn wurden als Kovariablen in der Analyse des Anteils der Abnahme der predicted FVC (%) hinzugefügt. <p>Globales Amendment 3 (02/2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten, die die Studie beendet hatten (regulär oder vorzeitig) wurden die Details bzgl. der Zeitpunkte der letzten Visite und die Anforderungen der Follow-up-Visiten hinzugefügt. • Restriktionen bzgl. der Begleitbehandlung wurden geändert: Definition einer klinisch relevanten Verschlechterung wurde ausgeweitet. • Sicherheitsanalyse: alle UE, die zwischen dem Start der Behandlung bis hin zu 7 Tagen nach der letzten Dosis auftraten, wurden zusätzlich analysiert.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einwilligungserklärung vor Studienbeginn 2. Alter ≥ 18 Jahre 3. Diagnose SSc nach ACR/EULAR Klassifikation 2013 4. SSc Krankheitsbeginn (erstes non-Raynaud Symptom) innerhalb von 7 Jahren vor Visite 1 5. SSc-bedingte ILD Muster mussten durch HRCT innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 bestätigt werden. Das Ausmaß der Fibrose in der Lunge musste $\geq 10\%$ bei der HRCT, bewertet von zentralen Reviewern, sein. 6. FVC% pred. $\geq 40\%$ zu Visite 2 7. DL_{CO}: 30-89% zu Visite 2; angepasst an Hämoglobin <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Laborparameter (zu Visite 1):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AST und ALT $> 1,5$-fach ULN 2. Bilirubin $> 1,5$-fach ULN 3. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min <p>Lungenerkrankung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Atemwegsobstruktion (FEV₁/FVC $< 0,7$) zu Visite 2 5. Andere klinisch signifikante pulmonale Anomalie nach Prüfarzt-Einschätzung <p>Andere Krankheiten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Pulmonale Hypertension <ol style="list-style-type: none"> a. vorangegangener klinisch oder echokardiografischer Beleg einer Rechtsherzinsuffizienz b. Katheterisierung mit einem kardialen Index von ≤ 2 L/min/m² c. Therapie mit Epoprostenol/Treprostinil 7. Herzerkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> a. Schwere unkontrollierte Hypertonie ($\geq 160/100$ mmHG) b. Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 c. Instabile Angina innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 <p>8. Schwere Ulzerationen oder eine Vorerkrankung mit schwerer digitaler Nekrose mit Hospitalisierung zu Visite 2</p> <p>9. Blutungsrisiko</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Bekannte Prädisposition für Blutungen b. Patienten mit einer Fibrinolyse oder mit einer hochdosierten antithrombozytären Therapie c. Hämorrhagisches ZNS-Ereignis innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 d. weitere Kriterien innerhalb von 3 Monaten vor Visite 2: <ul style="list-style-type: none"> - Hämoptysis oder Hämaturie - Aktive gastrointestinale Blutung oder Ulzerationen - Größere Verletzung oder Operation e. Koagulations-Parameter: INR $>2x$ ULN, Verlängerung der Prothrombinzeit und PTT um $>1,5x$ ULN zu Visite 1 <p>10. Bekanntes Thromboseereignis innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1</p> <p>11. Hypersensitivität gegenüber Studienmedikation oder deren Bestandteilen</p> <p>12. Andere Krankheiten, die das Testprozedere oder die Studienteilnahme beeinflussen oder den Patienten bei Studienteilnahme in Gefahr bringen (Ermessen des Prüfarztes)</p> <p>13. Lebenserwartung aufgrund anderer Krankheiten als SSc $<2,5$ Jahre nach dem Ermessen des Prüfarztes</p> <p>14. Patienten mit Malabsorption oder mit parenteraler Ernährung</p> <p>Allgemeine Ausschlusskriterien</p> <p>15. Frühere Behandlung mit Nintedanib oder Pirfenidon</p> <p>16. Andere Interventionen (Forschungsstudie) innerhalb von 1 Monat oder dem Zeitraum von 6 Halbwertszeiten entsprechend vor Visite 1</p> <p>17. Behandlung mit</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Prednison >10 mg/d oder vergleichbare Arzneimittel innerhalb von 2 Wochen vor Visite 2 b. Azathioprin, Hydroxychloroquin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A, D-Penicillamin oder Sulfasalazin innerhalb von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8 Wochen vor Visite 2</p> <p>c. Cyclophosphamid, Rituximab, Tocilizumab, Abatacept, Leflunomid, Tacrolimus oder neuere anti-arthritische Behandlungen (wie Tofacitinib und Cyclosporin A), Kalium-Para-Aminobenzoat innerhalb von 6 Monaten vor Visite 2</p> <p>18. Instabile Therapie entweder mit Mycophenolat mofetil/Natrium oder Methotrexat</p> <p>19. Vorangegangene Stammzelltransplantation oder eine geplante Stammzelltransplantation innerhalb des nächsten Jahres</p> <p>20. Geplante größere Operationen während der Studienperiode</p> <p>21. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen schwanger zu werden</p> <p>22. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zwei adäquaten Verhütungsmethoden für mind. 28 Tage vor Behandlungsbeginn und bis 3 Monate nach Behandlungsende verwenden</p> <p>23. Alkohol- oder Drogenmissbrauch</p> <p>24. Patienten, die das Studienprozedere nicht verstehen oder einhalten (inkl. Ausfüllen von Fragebögen ohne Hilfe)</p> <p>25. Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung</p> <p>26. Vorangegangene renale Krise aufgrund von SSc</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie, 194 Studienzentren in 32 Ländern:</p> <p>Europa: Australien, Belgien, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Spanien, Schweden, Schweiz, UK</p> <p>Asien: China, Indien, Japan, Malaysia, Thailand</p> <p>USA und Kanada</p> <p>Rest der Welt: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Israel, Mexiko</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Alle Gruppen</p> <p>Visite 1: Screening</p> <p>Visite 2: Therapiestart und nachfolgende Einnahme des Arzneimittels über 52 Wochen</p> <p>Nintedanib (oral)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-mal täglich 150 mg im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen • Bei unerwünschten Ereignissen Reduktion der Dosis auf 2-mal täglich 100 mg im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen bzw. in besonderen Fällen Unterbrechung der Therapie für maximal 4 Wochen bei therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen und bis zu 8 Wochen <p>Placebo (oral)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 2-mal täglich im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen • Bei unerwünschten Ereignissen Reduktion der Dosis auf 2-mal täglich Placebo zu 100 mg im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen bzw. in besonderen Fällen Unterbrechung der Therapie von maximal 4 Wochen bei therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen und bis zu 8 Wochen <p>Alle Gruppen</p> <p>Follow-up: 28 Tage nach Therapieende</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit sowie der Sicherheit von Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei SSc-ILD.</p> <p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen (in ml/Jahr) <p>Main-sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des mRSS-Scores vom Ausgangswert bis Woche 52 (in Punkten) • Veränderung des SGRQ-Gesamtscores vom Ausgangswert bis Woche 52 (in Punkten) <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen in % • Veränderung der FVC (in ml) des Sollwertes über 52 Wochen • Relative Veränderung des mRSS (in %) vom Ausgangswert bis Woche 52 • Zeit bis zum Tod • CRISS zu Woche 52 • Veränderung des DL_{CO} (in %) vom Ausgangswert bis Woche 52 • Veränderung der Belastung der digitalen Ulzerationen vom Ausgangswert bis Woche 52 • Veränderung im HAQ-DI vom Ausgangswert bis Woche 52 • Veränderung im FACIT-Dyspnoe vom Ausgangswert bis Woche 52 <p>Weitere Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem relativen Abfall >5% vom FVC-Sollwert (ml) nach 52 Wochen • Anteil der Patienten mit einem relativen Abfall >10% vom FVC-Sollwert (ml) nach 52 Wochen • Anteil der Patienten mit einem Abfall >5% vom FVC-Sollwert (%) nach 52 Wochen • Anteil der Patienten mit einem Abfall >10% vom FVC-Sollwert (%) nach 52 Wochen • Veränderung der SpO₂ (in %) vom Ausgangswert bis Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer absoluten Veränderung im mRSS \geq5 Punkten nach Woche 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung in den SHAQ Domänen Scores (anhand der VAS) vom Ausgangswert bis Woche 52 • Veränderung im FACIT-Funktionale Limitationen vom Ausgangswert bis Woche 52 • Veränderung in den SGRQ Domänen Scores vom Ausgangswert bis Woche 52 • Veränderung im EQ-5D-5L VAS vom Ausgangswert bis Woche 52 • Veränderung in der VAS für die globale Einschätzung des Patienten (Patient Global VAS) vom Ausgangswert bis Woche 52 • Veränderung in der VAS für die globale Einschätzung des Arztes (Physician Global VAS) vom Ausgangswert bis Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Krankheitsprogression <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Klinische Labortests • Vitalzeichen • Körperliche Untersuchung (inkl. Elektrokardiogramm und Echokardiografie) <p>Andere Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakogenomische Auswertung • Biomarker-Auswertung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Relevante Änderungen, die sich bei der Erstellung des TSAP ergeben haben:</p> <p>Analyse zum CRISS: keine MMRM-Analyse, da der Endpunkt die Annahme der Normalverteilung verletzt, daher wurde eine CRISS-Responderanalyse eingeführt</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • Gepowert auf primären Endpunkt: Jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen (ml/Jahr) • Erwarteter Effekt: Jährliche Differenz zwischen 70 ml und 100 ml zwischen Nintedanib- und Placebo-Gruppe (auf Basis vorangegangener Studien) • Erwartete Abweichung: 245 ml • Zuteilungsverhältnis von 1:1 führt zu einer Fallzahl von: 291 zu 194 (n=485) in Nintedanib zu Placebo • Verwendeter Test: t-Test • Teststärke: entweder 80% oder 90% • (α): 0,05, zweiseitig • Erwarteter Anteil nicht auswertbarer Studienteilnehmer: gering <p>→Eine Fallzahl von 260 pro Behandlungsarm entdeckt einen Unterschied von 70 ml mit einer Power von 90%. Damit ist noch genügend Power übrig, um die Main-sekundären Endpunkte hierarchisch zu testen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine <p>Kriterien für dauerhaften Abbruch der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient hat Anzeichen einer Leberschädigung • Patient mit intolerablen UE, trotz Dosisanpassung und Behandlung (nach Ermessen des Prüfarztes) • Einnahme von bestimmten Begleitmedikamenten • Patienten, die eine parenterale Ernährung benötigen • Schwangerschaft <p>Kriterien für dauerhaften, sehr empfehlenswerten Abbruch der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Größere Operation (abdominal und intestinal) • Patienten mit vollständiger Antikoagulations-Therapie • Größere thromboembolische Ereignisse (Schlaganfall, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) • Erhöhtes Blutungsrisiko (hämorrhagisches ZNS-Ereignis, Hämoptysis oder Hämaturie, aktive gastrointestinale Blutung oder Ulzerationen) <p>Kriterien für Studienausschluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einwilligung <p>Kriterien für Studienabbruch durch Sponsor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichteinhaltung der Aufnahmekriterien • Auftreten von neuen Wirkungs- oder Sicherheits-Informationen • Verstoß GCP, CTP oder Vertragsbruch seitens Prüfzentrum oder Prüfer
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz erfolgte computergeneriert über ein validiertes System
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Blockrandomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels IRT, das von einer CRO zur Verfügung gestellt wurde. Die Blockgröße war 4.</p> <p>Stratifiziert wurde nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ATA-Status (positiv versus negativ)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> • Zuteilung eines nummerierten Behandlungskits erfolgte mittels IRT gemäß Randomisierungsliste des Sponsors. • Zugewiesene Arzneimittelnummer wurde dokumentiert. • Zuteilung der Arzneimittel durch ausgewiesenes Personal. • Das Studienpersonal erhielt keine Information über die Zuteilung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste	<ul style="list-style-type: none"> • Erstellung der Randomisierungsliste durch den Sponsor. Die Randomisierungsliste wurde von einem Studien-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	unabhängigem Statistiker überprüft. <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme der Probanden in die Studie durch Prüfarzt und weiteres Studienpersonal
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Verblindung wurde gewährleistet durch: <ul style="list-style-type: none"> • Zuteilung der Behandlung durch IRT • Identifikation der Studienmedikation über Identifikations-Codes • Identisches Aussehen der Verpackung und Beschriftung sowie der Kapseln von Verum und Placebo
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> • Identische Verpackung und Beschriftung der Studienmedikation • Verschiedene Farben der 150 mg- und 100 mg-Kapseln, jedoch für Nintedanib und Placebo identisch • Identische Einnahmezeitpunkte von Verum und Placebo
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Abnahme der FVC in ml über 52 Wochen mittels Random Slope und Intercept-Regression-Modell. Die Schätzung erfolgte anhand der REML-Methode. Das Modell schließt die festen kategorialen Effekte Behandlung, ATA-Status und Geschlecht, die stetigen Effekte, den Ausgangswert der FVC, Alter, Größe sowie die Interaktionen Behandlung*Zeit und Baseline*Zeit ein. Die zufälligen Effekte sind für jeden Patienten Zeit und der Intercept. <p>Main-sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des mRSS-Scores und des SGRQ-Gesamtscores wurde mittels MMRM (Schätzung erfolgte anhand der REML-Methode) <p>Für alle weiteren sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen in % • Alle weiteren kontinuierlichen Endpunkte mittels MMRM analog zu den Main-sekundären Endpunkten • Zeit bis zum Tod (falls der Anteil der Todesfälle >2%, ansonsten werden nur die Anteile der Todesfälle pro Behandlung analysiert) mittels proportionalem Cox-Hazard-Modell und Kaplan-Meier-Plot • Responder-Analysen (z. B. zum CRISS): es wird das adjustierte (nach der Stratifizierungsvariable) OR mit 95%-KI berechnet (Cochrane-Mantel-Haenszel-Modell) • Für alle kategorialen Endpunkte werden 95%-KI nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wilson und nominale p-Werte berechnet
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<ul style="list-style-type: none"> • ATA-Status (positiv, negativ) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<65, ≥65 Jahre) • Abstammung (weiß, asiatisch, schwarz oder Afro-amerikanisch) • Region (Asien, Europa, Kanada und USA, Rest der Welt) • Mycophenolat Mofetil/Natrium zu Studienbeginn (ja, nein) • SSc-Subtyp (diffus-kutan, limitiert-kutan) • Körpergewicht (≤65 kg, >65 kg)
Resultat		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n=580 Nintedanib 150 mg bid: n=290 Placebo: n=290 b) n=576 Nintedanib 150 mg bid: n=288 Placebo: n=288 c) n=575 Nintedanib 150 mg bid: n=27 Placebo: n=288
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation <u>Nintedanib: n=56 (19,4)</u> <ul style="list-style-type: none"> • n=40 (13,9%) unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> - n=8 (2,8%) Verschlechterung der SSc - n=1 (0,3%) unerwartete Verschlechterung einer anderen bereits vorhandenen Krankheit - n=31 (10,8%) andere unerwünschte Ereignisse • n=1 (0,3%) Protokollverletzer • n=0 Lost to follow-up • n=9 (3,1%) Verweigerung der Medikation • n=6 (2,1%) andere <u>Placebo: n=31 (10,8%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • n=21 (7,3%) unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> - n=4 (1,4%) Verschlechterung der SSc - n=1 (0,3%) unerwartete Verschlechterung einer anderen bereits vorhandenen Krankheit - n=16 (5,6%) andere unerwünschte Ereignisse • n=1 (0,3%) Protokollverletzer • n=0 Lost to follow-up • n=7 (2,4%) Verweigerung der Medikation • n=2 (0,7%) andere
14	Aufnahme/Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 30.11.2015 bis 28.11.2018 Follow-up: 28 Tage
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie gemäß Studienprotokoll

a: nach CONSORT 2010.

ACR: American College of Rheumatology; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ATA: Anti-Topoisomerase Antikörper; bid: bis in die (zweimal täglich); CRIS: Combined Response Index in Systemic Sclerosis; CRO: Clinical Research Organization; CTP: Clinical Trial Protocol; DLco: Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions 5-levels Classification System; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FEV₁: Forced Expiratory Volume in one Second (Forcierte expiratorische Einsekunden-Kapazität); FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); GCP: Good Clinical Practice; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); INR: International Normalized Ratio; IRT: Interactive Response Technology; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; mRSS: modified Rodnan Skin Score (modifizierter Rodnan Haut Score); OR: Odds Ratio; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; REML: Restricted Maximum Likelihood; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SpO₂: Sauerstoffsättigung; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); TSAP: Trial Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan einer Studie); UE: Unerwünschtes Ereignis; UK: United Kingdom (Vereinigtes Königreich); ULN: Upper Limits of Normal (Oberer Normgrenzwert); USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika); VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala); ZNS: Zentrales Nervensystem

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

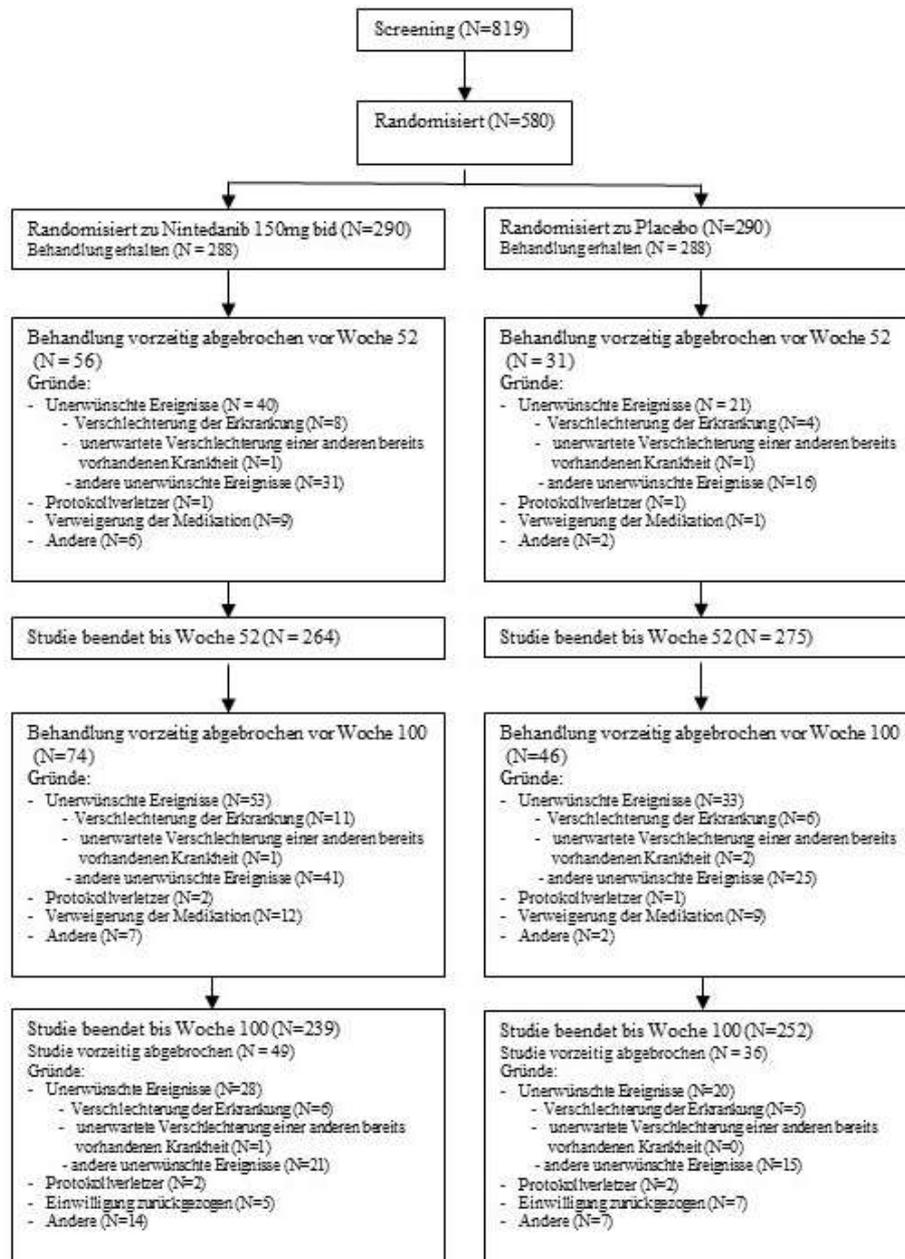


Abbildung 42: Flow-Chart der Studie SENSICIS

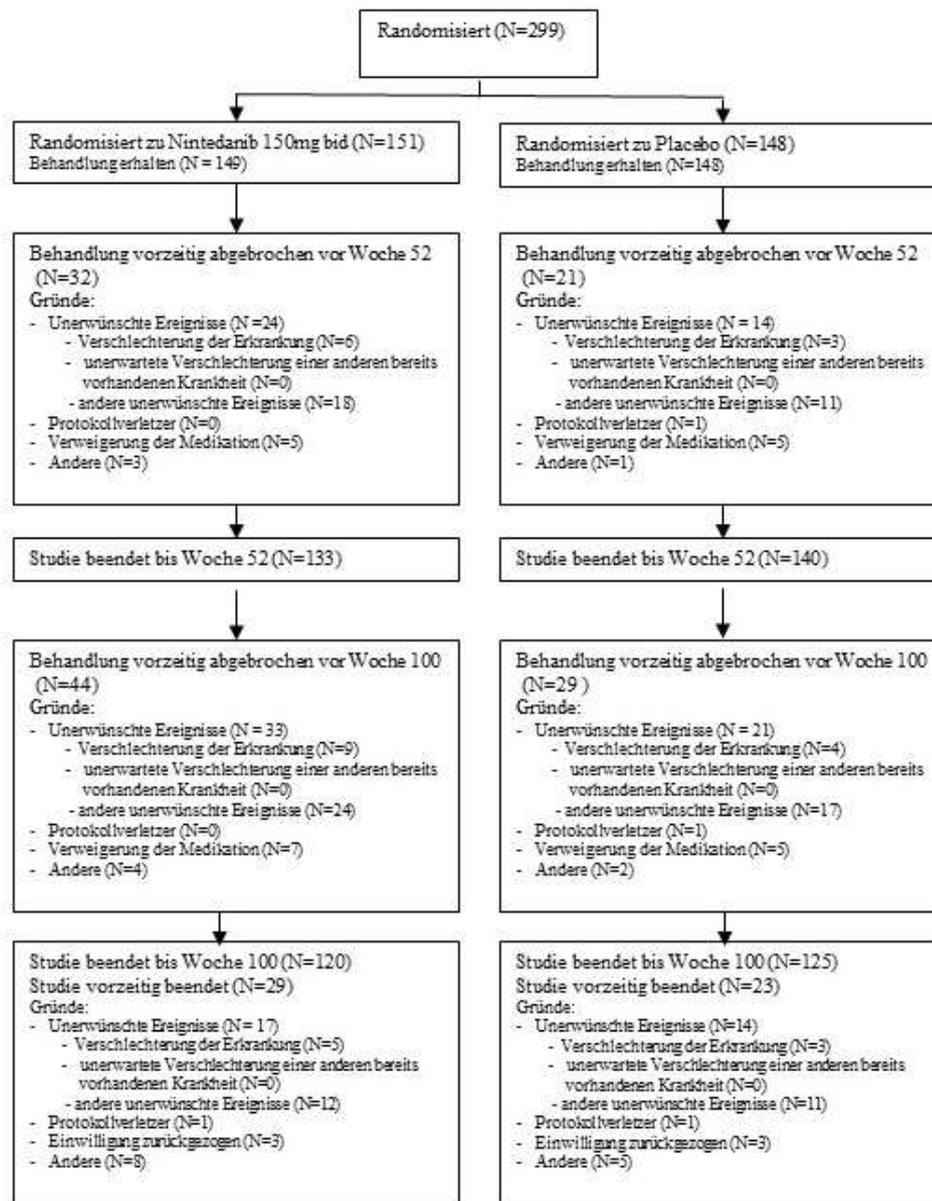


Abbildung 43: Flow-Chart der Studie SENSICIS (Non-MMF-Population)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

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

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SCENSIS

Studie: SENCIS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1199-214	SENCIS CTR
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Protocol 1199-214	SENCIS CTP
Boehringer Ingelheim Trial Statistical Analysis Plan 1199-217	SENCIS TSAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie verdeckt, sodass der Patient keine Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnte.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung blieb während der gesamten Studie verdeckt, sodass die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person keine Rückschlüsse auf die Behandlung ziehen konnte.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Randomisierung und Verblindung wurden adäquat durchgeführt und über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist somit als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache (Gesamtstudiendauer)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind durch den Prüfarzt. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) (52 Wochen und Gesamtstudiendauer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind durch den Prüfarzt. Die FVC ist zudem objektiv bestimmbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Absolute FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes) (zu Woche 52) (NRI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind durch den Prüfarzt. Die FVC ist zudem objektiv bestimmbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Aufgrund der Ersetzung der fehlenden Werte zu Woche 52 mittels NRI, da hier zu früheren Zeitpunkten vorliegende Messerwerte nicht berücksichtigt werden (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Es lag keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Schwellenwerte 5% und 10% des Sollwertes sind anerkannt. Das Ergebnis zum Endpunkt wird maßgeblich durch imputierte Daten beeinflusst. Die Interpretierbarkeit der NRI-Analyse der absoluten FVC-Abnahme ist daher eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als hoch einzustufen.

Endpunkt: Absolute FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes) (zu Woche 52) (WOCF)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind durch den Prüfarzt. Die FVC ist zudem objektiv bestimmbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Die Schwellenwerte 5% und 10% des Sollwertes sind anerkannt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

**Endpunkt: Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)
(Gesamtstudiendauer)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind durch den Prüfarzt. Die FVC ist zudem objektiv bestimmbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores (Teil 1) und Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores (Teil 2) (jeweils zu Woche 52 und zum Studienende)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Die Rücklaufquoten waren in den beiden Studienarmen vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Veränderung des mRSS (zu Woche 52 und zum Studienende)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind durch den Prüfarzt. Der mRSS ist zudem objektiv bestimmbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte (zu Woche 52) (NRI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind durch den Prüfarzt. Der mRSS ist zudem objektiv bestimmbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Ersetzung der fehlenden Werte zu Woche 52 mittels NRI, da hier zu früheren Zeitpunkten vorliegende Messerwerte nicht berücksichtigt werden (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Es lag keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Ergebnis zum Endpunkt wird maßgeblich durch imputierte Daten beeinflusst. Die Interpretierbarkeit der NRI-Analyse ist daher eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als hoch einzustufen.

Endpunkt: Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte (zu Woche 52) (WOCF)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind durch den Prüfarzt. Der mRSS ist zudem objektiv bestimmbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung des mRSS um ≥ 5 Punkte (Gesamtstudiendauer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind durch den Prüfarzt. Der mRSS ist zudem objektiv bestimmbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Veränderung der Nettobelastung digitaler Ulzerationen (zu Woche 52 und zum Studienende)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind durch den Prüfarzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Veränderung des HAQ-DI-Scores und Veränderung der SHAQ VAS-Domänenscores (jeweils zu Woche 52 und zum Studienende)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Die Rücklaufquoten waren in den beiden Studienarmen vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Combined Response Index in Systemic Sclerosis (CRISS) –Response zu Woche 52**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Aufgrund der Wertung von Patienten mit zu Woche 52 fehlenden Werten als Non-Responder (NRI), da hier zu früheren Zeitpunkten vorliegende Messerwerte nicht berücksichtigt werden (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Es lag keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Ergebnis zum Endpunkt wird maßgeblich durch imputierte Daten beeinflusst. Die Interpretierbarkeit der NRI-Analyse ist daher eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als hoch einzustufen.

Endpunkt: Veränderung des SGRQ-Gesamtscores (zu Woche 52 und zum Studienende)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Die Rücklaufquoten waren in den beiden Studienarmen vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte (zu Woche 52) (NRI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Ersetzung der fehlenden Werte zu Woche 52 mittels NRI, da hier zu früheren Zeitpunkten vorliegende Messerwerte nicht berücksichtigt werden (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Es lag keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Ergebnis zum Endpunkt wird maßgeblich durch imputierte Daten beeinflusst. Die Interpretierbarkeit der NRI-Analyse ist daher eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als hoch einzustufen.

Endpunkt: Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte (zu Woche 52) (WOCF)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores (zu Woche 52 und zum Studienende)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Die Rücklaufquoten waren in den beiden Studienarmen vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Veränderung des Patient Global VAS-Scores (zu Woche 52 und zum Studienende)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Die Rücklaufquoten waren in den beiden Studienarmen vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Veränderung des Physician Global VAS-Scores (zu Woche 52 und zum Studienende)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Die Rücklaufquoten waren in den beiden Studienarmen vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten, präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT) (52 Wochen und Gesamtstudiendauer)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Datenerhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Die Auswertungskriterien waren im Prüfplan a priori definiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Anhang 4-G**Präambel**

Dieser Anhang beinhaltet alle Analysen zu unerwünschten Ereignissen sowie alle Subgruppenanalysen, die für das vorliegende Dossier durchgeführt wurden. Die für den medizinischen Zusatznutzen relevanten Ergebnisse sind im Ergebnisteil des Moduls dargestellt.

Inhaltsverzeichnis	Seite
---------------------------	--------------

Teil I: Gesamtpopulation**A. Analysen zu unerwünschten Ereignissen****a) Analysezeitraum: 52 Wochen**

Gesamtraten inkl. Subgruppenanalysen	488
UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv).....	601
Präspezifizierte UE inkl. Subgruppenanalysen	
Safety Topics, AESI	492
AE nach CTCAE-Schweregrad	598
UE nach SOC und PT	
Alle Ergebnisse (ohne Subgruppenanalysen)	712
Statistisch signifikante Ergebnisse inkl. Subgruppenanalysen.....	568
UE-Analysen: Subgruppe Körpergewicht	859

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Gesamtraten inkl. Subgruppenanalysen	605
UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv).....	708
Präspezifizierte UE inkl. Subgruppenanalysen	
Safety Topics, AESI	609
AE nach CTCAE-Schweregrad	705
UE nach SOC und PT	
Alle Ergebnisse (ohne Subgruppenanalysen)	779
Statistisch signifikante Ergebnisse inkl. Subgruppenanalysen.....	687
UE-Analysen: Subgruppe Körpergewicht	901

Definition präspezifizierter Safety Topics 1006**B. Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten****a) Analysezeitraum: 52 Wochen**

Subgruppen ATA-Status, Geschlecht, Alter, Abstammung, Region, MMF-Therapie, SSc-Subtyp	1065
--	------

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Subgruppenanalysen für stetige Endpunkt-Auswertungen

Subgruppen ATA-Status, Geschlecht, Alter, Abstammung, Region, MMF-Therapie,

SSc-Subtyp 1214

Subgruppenanalysen für Ereigniszeitanalysen

Subgruppen ATA-Status, Geschlecht, Alter, Abstammung, Region, MMF-Therapie,

SSc-Subtyp 1430

c) Zusätzliche Subgruppenanalysen

Subgruppe Körpergewicht (52 Wochen, Gesamtstudiendauer) 1471

Subgruppenanalyse Körpergewicht für Ereigniszeitanalysen 1574

Teil II: Non-MMF-Population**A. Analysen zu unerwünschten Ereignissen****a) Analysezeitraum: 52 Wochen**

Gesamtraten inkl. Subgruppenanalysen	1582
UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv).....	1670
Präspezifizierte UE inkl. Subgruppenanalysen	
Safety Topics, AESI	1586
AE nach CTCAE-Schweregrad	1667
UE nach SOC und PT	
Alle Ergebnisse (ohne Subgruppenanalysen)	1767
Statistisch signifikante Ergebnisse inkl. Subgruppenanalysen.....	1652
UE-Analysen: Subgruppe Körpergewicht	945

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Gesamtraten inkl. Subgruppenanalysen	1673
UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv).....	1764
Präspezifizierte UE inkl. Subgruppenanalysen	
Safety Topics, AESI	1677
AE nach CTCAE-Schweregrad	1761
UE nach SOC und PT	
Alle Ergebnisse (ohne Subgruppenanalysen)	1803
Statistisch signifikante Ergebnisse inkl. Subgruppenanalysen.....	1745
UE-Analysen: Subgruppe Körpergewicht	974

Definition präspezifizierter Safety Topics	1006
---	-------------

B. Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten**a) Analysezeitraum: 52 Wochen**

Subgruppen ATA-Status, Geschlecht, Alter, Abstammung, Region, SSc-Subtyp ..	1846
---	------

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Subgruppenanalysen für stetige Endpunkt-Auswertungen	
Subgruppen ATA-Status, Geschlecht, Alter, Abstammung, Region, SSc-Subtyp ..	1330
Subgruppenanalysen für Ereigniszeitanalysen	
Subgruppen ATA-Status, Geschlecht, Alter, Abstammung, Region, SSc-Subtyp ..	1452

c) Zusätzliche Subgruppenanalysen

Subgruppe Körpergewicht (52 Wochen, Gesamtstudiendauer)	1523
Subgruppenanalyse Körpergewicht für Ereigniszeitanalysen	1578

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

Gesamtraten inkl. Subgruppenanalysen

Table 12.1.1 Proportion of patients with any adverse event over 52 weeks by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	276	95.8	288	283	98.3	0.085	1.03	(1.00	1.06)	2.46	(0.86	7.08)	0.02	(-0.00	0.05)		
ATA status																		
Positive	177	170	96.0	173	172	99.4	0.035	1.04	(1.00	1.07)	7.08	(0.86	58.18)	0.03	(0.00	0.06)		0.163
Negative	111	106	95.5	115	111	96.5	0.693	1.01	(0.96	1.07)	1.31	(0.34	5.01)	0.01	(-0.04	0.06)		
Gender																		
Male	76	72	94.7	67	64	95.5	0.828	1.01	(0.94	1.09)	1.19	(0.26	5.50)	0.01	(-0.06	0.08)		0.239
Female	212	204	96.2	221	219	99.1	0.047	1.03	(1.00	1.06)	4.29	(0.90	20.46)	0.03	(0.00	0.06)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	221	96.5	224	219	97.8	0.421	1.01	(0.98	1.05)	1.59	(0.51	4.92)	0.01	(-0.02	0.04)		0.118
>=65	59	55	93.2	64	64	100.0	0.034	1.07	(1.00	1.15)				0.07	(0.00	0.13)		
Race																		
White	186	180	96.8	201	196	97.5	0.662	1.01	(0.97	1.04)	1.31	(0.39	4.36)	0.01	(-0.03	0.04)		0.169
Asian	81	77	95.1	62	62	100.0	0.076	1.05	(1.00	1.11)				0.05	(0.00	0.10)		
Black or African American	16	14	87.5	20	20	100.0	0.104	1.14	(0.95	1.38)				0.13	(-0.04	0.29)		
Region																		
Asia	71	67	94.4	59	59	100.0	0.064	1.06	(1.00	1.12)				0.06	(0.00	0.11)		0.314
Europe	126	122	96.8	140	136	97.1	0.880	1.00	(0.96	1.05)	1.11	(0.27	4.55)	0.00	(-0.04	0.04)		
Canada and United States	73	71	97.3	69	69	100.0	0.166	1.03	(0.99	1.07)				0.03	(-0.01	0.06)		
Rest of World	18	16	88.9	20	19	95.0	0.485	1.07	(0.88	1.29)	2.38	(0.20	28.67)	0.06	(-0.11	0.23)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	135	96.4	139	136	97.8	0.479	1.01	(0.97	1.06)	1.68	(0.39	7.17)	0.01	(-0.02	0.05)		0.476
No	148	141	95.3	149	147	98.7	0.089	1.04	(0.99	1.08)	3.65	(0.75	17.86)	0.03	(-0.00	0.07)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	138	94.5	153	149	97.4	0.207	1.03	(0.98	1.08)	2.16	(0.64	7.33)	0.03	(-0.02	0.07)		0.645
Limited cutaneous SSc	142	138	97.2	135	134	99.3	0.195	1.02	(0.99	1.05)	3.88	(0.43	35.20)	0.02	(-0.01	0.05)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.2 Proportion of patients with any serious adverse event over 52 weeks by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower		OR	Lower		Upper		RD		Lower	
									Upper	Upper		Upper							
Overall summary																			
All patients	288	62	21.5	288	69	24.0	0.487	1.11	(0.82 1.50)	1.15	(0.78 1.70)	0.02	(-0.04 0.09)						
ATA status																			
Positive	177	37	20.9	173	45	26.0	0.259	1.24	(0.85 1.82)	1.33	(0.81 2.19)	0.05	(-0.04 0.14)					0.351	
Negative	111	25	22.5	115	24	20.9	0.763	0.93	(0.56 1.52)	0.91	(0.48 1.71)	-0.02	(-0.12 0.09)						
Gender																			
Male	76	19	25.0	67	22	32.8	0.301	1.31	(0.78 2.21)	1.47	(0.71 3.04)	0.08	(-0.07 0.23)					0.463	
Female	212	43	20.3	221	47	21.3	0.801	1.05	(0.73 1.52)	1.06	(0.67 1.69)	0.01	(-0.07 0.09)						
Age (<65 / >=65)																			
<65	229	47	20.5	224	53	23.7	0.421	1.15	(0.81 1.63)	1.20	(0.77 1.87)	0.03	(-0.05 0.11)					0.665	
>=65	59	15	25.4	64	16	25.0	0.957	0.98	(0.53 1.81)	0.98	(0.43 2.21)	-0.00	(-0.16 0.15)						
Race																			
White	186	43	23.1	201	45	22.4	0.864	0.97	(0.67 1.40)	0.96	(0.60 1.54)	-0.01	(-0.09 0.08)					0.296	
Asian	81	12	14.8	62	16	25.8	0.101	1.74	(0.89 3.41)	2.00	(0.87 4.62)	0.11	(-0.02 0.24)						
Black or African American	16	7	43.8	20	8	40.0	0.821	0.91	(0.42 1.98)	0.86	(0.23 3.25)	-0.04	(-0.36 0.29)						
Region																			
Asia	71	12	16.9	59	12	20.3	0.615	1.20	(0.58 2.48)	1.26	(0.52 3.05)	0.03	(-0.10 0.17)					0.956	
Europe	126	34	27.0	140	38	27.1	0.977	1.01	(0.68 1.49)	1.01	(0.59 1.73)	0.00	(-0.11 0.11)						
Canada and United States	73	12	16.4	69	14	20.3	0.553	1.23	(0.61 2.48)	1.29	(0.55 3.04)	0.04	(-0.09 0.17)						
Rest of World	18	4	22.2	20	5	25.0	0.841	1.13	(0.36 3.55)	1.17	(0.26 5.24)	0.03	(-0.24 0.30)						
Mycophenolate use at baseline																			
Yes	140	22	15.7	139	36	25.9	0.036	1.65	(1.02 2.65)	1.87	(1.04 3.39)	0.10	(0.01 0.20)					0.027	
No	148	40	27.0	149	33	22.1	0.329	0.82	(0.55 1.22)	0.77	(0.45 1.31)	-0.05	(-0.15 0.05)						
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	146	36	24.7	153	39	25.5	0.868	1.03	(0.70 1.53)	1.05	(0.62 1.76)	0.01	(-0.09 0.11)					0.621	
Limited cutaneous SSc	142	26	18.3	135	30	22.2	0.418	1.21	(0.76 1.94)	1.27	(0.71 2.29)	0.04	(-0.06 0.13)						

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation over 52 weeks by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower		OR	Lower		RD	Lower		
									Upper	Upper		Upper	Upper				
Overall summary																	
All patients	288	25	8.7	288	46	16.0	0.008	1.84	(1.16 2.91)	2.00	(1.19 3.35)	0.07	(0.02 0.13)				
ATA status																	
Positive	177	12	6.8	173	27	15.6	0.009	2.30	(1.21 4.40)	2.54	(1.24 5.20)	0.09	(0.02 0.15)			0.315	
Negative	111	13	11.7	115	19	16.5	0.300	1.41	(0.73 2.72)	1.49	(0.70 3.19)	0.05	(-0.04 0.14)				
Gender																	
Male	76	7	9.2	67	9	13.4	0.424	1.46	(0.57 3.70)	1.53	(0.54 4.36)	0.04	(-0.06 0.15)			0.571	
Female	212	18	8.5	221	37	16.7	0.010	1.97	(1.16 3.35)	2.17	(1.19 3.94)	0.08	(0.02 0.14)				
Age (<65 / >=65)																	
<65	229	16	7.0	224	33	14.7	0.008	2.11	(1.19 3.72)	2.30	(1.23 4.31)	0.08	(0.02 0.13)			0.398	
>=65	59	9	15.3	64	13	20.3	0.465	1.33	(0.61 2.88)	1.42	(0.56 3.61)	0.05	(-0.08 0.19)				
Race																	
White	186	17	9.1	201	33	16.4	0.033	1.80	(1.04 3.11)	1.95	(1.05 3.64)	0.07	(0.01 0.14)			0.507	
Asian	81	5	6.2	62	9	14.5	0.096	2.35	(0.83 6.67)	2.58	(0.82 8.14)	0.08	(-0.02 0.19)				
Black or African American	16	3	18.8	20	3	15.0	0.764	0.80	(0.19 3.44)	0.76	(0.13 4.43)	-0.04	(-0.28 0.21)				
Region																	
Asia	71	5	7.0	59	8	13.6	0.218	1.93	(0.67 5.57)	2.07	(0.64 6.71)	0.07	(-0.04 0.17)			0.739	
Europe	126	12	9.5	140	21	15.0	0.176	1.58	(0.81 3.07)	1.68	(0.79 3.56)	0.05	(-0.02 0.13)				
Canada and United States	73	8	11.0	69	15	21.7	0.081	1.98	(0.90 4.38)	2.26	(0.89 5.73)	0.11	(-0.01 0.23)				
Rest of World	18	0	0.0	20	2	10.0	0.168					0.10	(-0.03 0.23)				
Mycophenolate use at baseline																	
Yes	140	9	6.4	139	15	10.8	0.194	1.68	(0.76 3.71)	1.76	(0.74 4.17)	0.04	(-0.02 0.11)			0.706	
No	148	16	10.8	149	31	20.8	0.018	1.92	(1.10 3.37)	2.17	(1.13 4.16)	0.10	(0.02 0.18)				
SSc subtype																	
Diffuse cutaneous SSc	146	13	8.9	153	21	13.7	0.189	1.54	(0.80 2.96)	1.63	(0.78 3.39)	0.05	(-0.02 0.12)			0.433	
Limited cutaneous SSc	142	12	8.5	135	25	18.5	0.014	2.19	(1.15 4.18)	2.46	(1.18 5.13)	0.10	(0.02 0.18)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

Präspezifizierte UE inkl. Subgruppenanalysen

Safety Topics, AESI

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Abdominal pain (MedDRA HLT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	32	11.1	288	53	18.4	0.014	1.66	(1.10	2.49)	1.80	(1.12	2.90)	0.07	(0.02	0.13)		
ATA status																		
Positive	177	21	11.9	173	33	19.1	0.062	1.61	(0.97	2.67)	1.75	(0.97	3.17)	0.07	(-0.00	0.15)		0.860
Negative	111	11	9.9	115	20	17.4	0.102	1.75	(0.88	3.49)	1.91	(0.87	4.21)	0.07	(-0.01	0.16)		
Gender																		
Male	76	7	9.2	67	9	13.4	0.424	1.46	(0.57	3.70)	1.53	(0.54	4.36)	0.04	(-0.06	0.15)		0.744
Female	212	25	11.8	221	44	19.9	0.021	1.69	(1.07	2.66)	1.86	(1.09	3.17)	0.08	(0.01	0.15)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	26	11.4	224	40	17.9	0.050	1.57	(0.99	2.49)	1.70	(1.00	2.89)	0.07	(0.00	0.13)		0.635
>=65	59	6	10.2	64	13	20.3	0.120	2.00	(0.81	4.91)	2.25	(0.80	6.38)	0.10	(-0.02	0.23)		
Race																		
White	186	21	11.3	201	44	21.9	0.005	1.94	(1.20	3.13)	2.20	(1.25	3.87)	0.11	(0.03	0.18)		0.318
Asian	81	9	11.1	62	7	11.3	0.973	1.02	(0.40	2.58)	1.02	(0.36	2.90)	0.00	(-0.10	0.11)		
Black or African American	16	2	12.5	20	2	10.0	0.813	0.80	(0.13	5.07)	0.78	(0.10	6.23)	-0.03	(-0.23	0.18)		
Region																		
Asia	71	8	11.3	59	5	8.5	0.597	0.75	(0.26	2.18)	0.73	(0.23	2.36)	-0.03	(-0.13	0.07)		0.283
Europe	126	14	11.1	140	32	22.9	0.011	2.06	(1.15	3.67)	2.37	(1.20	4.69)	0.12	(0.03	0.21)		
Canada and United States	73	8	11.0	69	10	14.5	0.527	1.32	(0.55	3.16)	1.38	(0.51	3.72)	0.04	(-0.07	0.15)		
Rest of World	18	2	11.1	20	6	30.0	0.154	2.70	(0.62	11.72)	3.43	(0.59	19.80)	0.19	(-0.06	0.44)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	12	8.6	139	20	14.4	0.127	1.68	(0.85	3.30)	1.79	(0.84	3.83)	0.06	(-0.02	0.13)		0.975
No	148	20	13.5	149	33	22.1	0.052	1.64	(0.99	2.72)	1.82	(0.99	3.35)	0.09	(-0.00	0.17)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	11	7.5	153	29	19.0	0.004	2.52	(1.31	4.85)	2.87	(1.38	5.99)	0.11	(0.04	0.19)		0.091
Limited cutaneous SSc	142	21	14.8	135	24	17.8	0.500	1.20	(0.70	2.05)	1.25	(0.66	2.36)	0.03	(-0.06	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Alanine aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	3	1.0	288	21	7.3	<.001	7.00	(2.11	23.21)	7.47	(2.20	25.34)	0.06	(0.03	0.09)			
ATA status																			
Positive	177	1	0.6	173	15	8.7	<.001	15.35	(2.05	>99.99)	16.71	(2.18	>99.99)	0.08	(0.04	0.12)			0.167
Negative	111	2	1.8	115	6	5.2	0.165	2.90	(0.60	14.04)	3.00	(0.59	15.19)	0.03	(-0.01	0.08)			
Gender																			
Male	76	0	0.0	67	1	1.5	0.285							0.01	(-0.01	0.04)			0.685
Female	212	3	1.4	221	20	9.0	<.001	6.40	(1.93	21.21)	6.93	(2.03	23.69)	0.08	(0.04	0.12)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	229	3	1.3	224	14	6.3	0.006	4.77	(1.39	16.38)	5.02	(1.42	17.72)	0.05	(0.01	0.08)			0.246
>=65	59	0	0.0	64	7	10.9	0.009							0.11	(0.03	0.19)			
Race																			
White	186	3	1.6	201	16	8.0	0.004	4.94	(1.46	16.66)	5.28	(1.51	18.41)	0.06	(0.02	0.11)			0.593
Asian	81	0	0.0	62	3	4.8	0.045							0.05	(-0.01	0.10)			
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)			
Region																			
Asia	71	0	0.0	59	3	5.1	0.055							0.05	(-0.01	0.11)			0.281
Europe	126	1	0.8	140	13	9.3	0.002	11.70	(1.55	88.17)	12.80	(1.65	>99.99)	0.08	(0.03	0.14)			
Canada and United States	73	1	1.4	69	4	5.8	0.153	4.23	(0.48	36.93)	4.43	(0.48	40.67)	0.04	(-0.02	0.11)			
Rest of World	18	1	5.6	20	1	5.0	0.939	0.90	(0.06	13.36)	0.89	(0.05	15.44)	-0.01	(-0.15	0.14)			
Mycophenolate use at baseline																			
Yes	140	3	2.1	139	7	5.0	0.194	2.35	(0.62	8.90)	2.42	(0.61	9.56)	0.03	(-0.01	0.07)			0.028
No	148	0	0.0	149	14	9.4	<.001							0.09	(0.05	0.14)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	146	3	2.1	153	8	5.2	0.145	2.54	(0.69	9.41)	2.63	(0.68	10.11)	0.03	(-0.01	0.07)			0.035
Limited cutaneous SSc	142	0	0.0	135	13	9.6	<.001							0.10	(0.05	0.15)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	2	0.7	1.000	1.00	(0.14	7.05)	1.00	(0.14	7.15)	0.00	(-0.01	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Aspartate aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	15	5.2	<.001	15.00	(1.99	>99.99)	15.77	(2.07	>99.99)	0.05	(0.02	0.08)		
ATA status																		
Positive	177	0	0.0	173	11	6.4	<.001							0.06	(0.03	0.10)		0.117
Negative	111	1	0.9	115	4	3.5	0.188	3.86	(0.44	34.01)	3.96	(0.44	36.03)	0.03	(-0.01	0.06)		
Gender																		
Male	76	0	0.0	67	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Female	212	1	0.5	221	15	6.8	<.001	14.39	(1.92	>99.99)	15.36	(2.01	>99.99)	0.06	(0.03	0.10)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	1	0.4	224	10	4.5	0.005	10.22	(1.32	79.20)	10.65	(1.35	83.93)	0.04	(0.01	0.07)		0.499
>=65	59	0	0.0	64	5	7.8	0.028							0.08	(0.01	0.14)		
Race																		
White	186	1	0.5	201	10	5.0	0.009	9.25	(1.20	71.59)	9.69	(1.23	76.42)	0.04	(0.01	0.08)		0.754
Asian	81	0	0.0	62	3	4.8	0.045							0.05	(-0.01	0.10)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	1	0.7	139	4	2.9	0.173	4.03	(0.46	35.59)	4.12	(0.45	37.32)	0.02	(-0.01	0.05)		0.125
No	148	0	0.0	149	11	7.4	<.001							0.07	(0.03	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

	Safety topic: Bleeding (SMQ - narrow)							Nint 150bid vs Placebo									
	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	[2]						p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio				Risk difference		
							RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																	
All patients	288	24	8.3	288	32	11.1	0.261	1.33	(0.81	2.21)	1.38	(0.79	2.40)	0.03	(-0.02	0.08)	
ATA status																	0.607
Positive	177	13	7.3	173	19	11.0	0.238	1.50	(0.76	2.93)	1.56	(0.74	3.26)	0.04	(-0.02	0.10)	
Negative	111	11	9.9	115	13	11.3	0.734	1.14	(0.53	2.44)	1.16	(0.50	2.71)	0.01	(-0.07	0.09)	
Gender																	0.827
Male	76	7	9.2	67	9	13.4	0.424	1.46	(0.57	3.70)	1.53	(0.54	4.36)	0.04	(-0.06	0.15)	
Female	212	17	8.0	221	23	10.4	0.391	1.30	(0.71	2.36)	1.33	(0.69	2.57)	0.02	(-0.03	0.08)	
Age (<65 / >=65)																	0.126
<65	229	22	9.6	224	24	10.7	0.696	1.12	(0.64	1.93)	1.13	(0.61	2.08)	0.01	(-0.04	0.07)	
>=65	59	2	3.4	64	8	12.5	0.065	3.69	(0.82	16.67)	4.07	(0.83	20.02)	0.09	(-0.00	0.18)	
Race																	0.430
White	186	18	9.7	201	26	12.9	0.313	1.34	(0.76	2.36)	1.39	(0.73	2.62)	0.03	(-0.03	0.10)	
Asian	81	5	6.2	62	2	3.2	0.418	0.52	(0.10	2.60)	0.51	(0.09	2.70)	-0.03	(-0.10	0.04)	
Black or African American	16	1	6.3	20	3	15.0	0.406	2.40	(0.28	20.93)	2.65	(0.25	28.24)	0.09	(-0.11	0.28)	
Region																	0.278
Asia	71	4	5.6	59	1	1.7	0.245	0.30	(0.03	2.62)	0.29	(0.03	2.66)	-0.04	(-0.10	0.02)	
Europe	126	15	11.9	140	21	15.0	0.461	1.26	(0.68	2.34)	1.31	(0.64	2.66)	0.03	(-0.05	0.11)	
Canada and United States	73	5	6.8	69	8	11.6	0.327	1.69	(0.58	4.92)	1.78	(0.55	5.74)	0.05	(-0.05	0.14)	
Rest of World	18	0	0.0	20	2	10.0	0.168							0.10	(-0.03	0.23)	
Mycophenolate use at baseline																	0.437
Yes	140	12	8.6	139	19	13.7	0.176	1.59	(0.81	3.16)	1.69	(0.79	3.63)	0.05	(-0.02	0.12)	
No	148	12	8.1	149	13	8.7	0.848	1.08	(0.51	2.28)	1.08	(0.48	2.46)	0.01	(-0.06	0.07)	
SSc subtype																	0.846
Diffuse cutaneous SSc	146	12	8.2	153	16	10.5	0.507	1.27	(0.62	2.60)	1.30	(0.59	2.86)	0.02	(-0.04	0.09)	
Limited cutaneous SSc	142	12	8.5	135	16	11.9	0.348	1.40	(0.69	2.85)	1.46	(0.66	3.21)	0.03	(-0.04	0.11)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days

for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake)

for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Blood alkaline phosphatase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	5	1.7	0.101	5.00	(0.59	42.53)	5.07	(0.59	43.67)	0.01	(-0.00	0.03)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Cardiac failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	7	2.4	288	12	4.2	0.243	1.71	(0.68	4.29)	1.75	(0.68	4.50)	0.02	(-0.01	0.05)		
ATA status																		0.803
Positive	177	4	2.3	173	6	3.5	0.498	1.53	(0.44	5.34)	1.55	(0.43	5.60)	0.01	(-0.02	0.05)		
Negative	111	3	2.7	115	6	5.2	0.334	1.93	(0.49	7.53)	1.98	(0.48	8.13)	0.03	(-0.03	0.08)		
Gender																		0.154
Male	76	1	1.3	67	5	7.5	0.067	5.67	(0.68	47.33)	6.05	(0.69	53.14)	0.06	(-0.01	0.13)		
Female	212	6	2.8	221	7	3.2	0.837	1.12	(0.38	3.28)	1.12	(0.37	3.40)	0.00	(-0.03	0.04)		
Age (<65 / >=65)																		0.956
<65	229	6	2.6	224	10	4.5	0.288	1.70	(0.63	4.61)	1.74	(0.62	4.86)	0.02	(-0.02	0.05)		
>=65	59	1	1.7	64	2	3.1	0.607	1.84	(0.17	19.81)	1.87	(0.17	21.19)	0.01	(-0.04	0.07)		
Race																		0.429
White	186	5	2.7	201	7	3.5	0.652	1.30	(0.42	4.01)	1.31	(0.41	4.19)	0.01	(-0.03	0.04)		
Asian	81	1	1.2	62	4	6.5	0.092	5.23	(0.60	45.60)	5.52	(0.60	50.66)	0.05	(-0.01	0.12)		
Black or African American	16	1	6.3	20	1	5.0	0.871	0.80	(0.05	11.82)	0.79	(0.05	13.69)	-0.01	(-0.16	0.14)		
Mycophenolate use at baseline																		0.749
Yes	140	3	2.1	139	6	4.3	0.304	2.01	(0.51	7.89)	2.06	(0.50	8.41)	0.02	(-0.02	0.06)		
No	148	4	2.7	149	6	4.0	0.527	1.49	(0.43	5.17)	1.51	(0.42	5.47)	0.01	(-0.03	0.05)		
SSc subtype																		0.843
Diffuse cutaneous SSc	146	3	2.1	153	6	3.9	0.345	1.91	(0.49	7.49)	1.95	(0.48	7.93)	0.02	(-0.02	0.06)		
Limited cutaneous SSc	142	4	2.8	135	6	4.4	0.468	1.58	(0.46	5.47)	1.60	(0.44	5.82)	0.02	(-0.03	0.06)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: DVT (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317										0.00	(-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Decreased appetite (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	12	4.2	288	27	9.4	0.013	2.25	(1.16	4.35)	2.38	(1.18	4.79)	0.05	(0.01	0.09)		
ATA status																		
Positive	177	6	3.4	173	13	7.5	0.089	2.22	(0.86	5.70)	2.32	(0.86	6.24)	0.04	(-0.01	0.09)		0.948
Negative	111	6	5.4	115	14	12.2	0.073	2.25	(0.90	5.65)	2.43	(0.90	6.56)	0.07	(-0.01	0.14)		
Gender																		
Male	76	3	3.9	67	8	11.9	0.073	3.02	(0.84	10.94)	3.30	(0.84	12.99)	0.08	(-0.01	0.17)		0.586
Female	212	9	4.2	221	19	8.6	0.066	2.03	(0.94	4.38)	2.12	(0.94	4.80)	0.04	(-0.00	0.09)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	10	4.4	224	15	6.7	0.278	1.53	(0.70	3.34)	1.57	(0.69	3.58)	0.02	(-0.02	0.07)		0.096
>=65	59	2	3.4	64	12	18.8	0.007	5.53	(1.29	23.69)	6.58	(1.41	30.78)	0.15	(0.05	0.26)		
Race																		
White	186	9	4.8	201	17	8.5	0.155	1.75	(0.80	3.82)	1.82	(0.79	4.18)	0.04	(-0.01	0.09)		0.282
Asian	81	2	2.5	62	9	14.5	0.007	5.88	(1.32	26.24)	6.71	(1.39	32.28)	0.12	(0.03	0.21)		
Black or African American	16	0	0.0	20	1	5.0	0.364							0.05	(-0.05	0.15)		
Region																		
Asia	71	1	1.4	59	8	13.6	0.007	9.63	(1.24	74.78)	10.98	(1.33	90.56)	0.12	(0.03	0.21)		0.370
Europe	126	6	4.8	140	11	7.9	0.303	1.65	(0.63	4.33)	1.71	(0.61	4.75)	0.03	(-0.03	0.09)		
Canada and United States	73	4	5.5	69	6	8.7	0.454	1.59	(0.47	5.38)	1.64	(0.44	6.09)	0.03	(-0.05	0.12)		
Rest of World	18	1	5.6	20	2	10.0	0.612	1.80	(0.18	18.21)	1.89	(0.16	22.79)	0.04	(-0.12	0.21)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	10	7.1	139	14	10.1	0.383	1.41	(0.65	3.07)	1.46	(0.62	3.40)	0.03	(-0.04	0.10)		0.063
No	148	2	1.4	149	13	8.7	0.004	6.46	(1.48	28.11)	6.98	(1.55	31.49)	0.07	(0.02	0.12)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	5	3.4	153	13	8.5	0.065	2.48	(0.91	6.79)	2.62	(0.91	7.54)	0.05	(-0.00	0.10)		0.825
Limited cutaneous SSc	142	7	4.9	135	14	10.4	0.087	2.10	(0.88	5.05)	2.23	(0.87	5.71)	0.05	(-0.01	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Depression (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	7	2.4	288	4	1.4	0.361	0.57	(0.17	1.93)	0.57	(0.16	1.95)	-0.01	(-0.03	0.01)		
Race																		
White	186	6	3.2	201	4	2.0	0.444	0.62	(0.18	2.15)	0.61	(0.17	2.19)	-0.01	(-0.04	0.02)		
Asian	81	0	0.0	62	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Black or African American	16	0	0.0	20	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Diarrhoea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	91	31.6	288	218	75.7	<.001	2.40	(2.00	2.87)	6.74	(4.67	9.72)	0.44	(0.37	0.51)		
ATA status																		0.573
Positive	177	58	32.8	173	130	75.1	<.001	2.29	(1.83	2.88)	6.20	(3.89	9.89)	0.42	(0.33	0.52)		
Negative	111	33	29.7	115	88	76.5	<.001	2.57	(1.90	3.49)	7.70	(4.26	13.94)	0.47	(0.35	0.58)		
Gender																		0.701
Male	76	25	32.9	67	53	79.1	<.001	2.40	(1.71	3.39)	7.72	(3.62	16.49)	0.46	(0.32	0.61)		
Female	212	66	31.1	221	165	74.7	<.001	2.40	(1.94	2.97)	6.52	(4.28	9.92)	0.44	(0.35	0.52)		
Age (<65 / >=65)																		0.332
<65	229	74	32.3	224	167	74.6	<.001	2.31	(1.88	2.82)	6.14	(4.08	9.24)	0.42	(0.34	0.51)		
>=65	59	17	28.8	64	51	79.7	<.001	2.77	(1.82	4.21)	9.69	(4.23	22.22)	0.51	(0.36	0.66)		
Race																		0.104
White	186	62	33.3	201	146	72.6	<.001	2.18	(1.75	2.72)	5.31	(3.44	8.20)	0.39	(0.30	0.48)		
Asian	81	23	28.4	62	50	80.6	<.001	2.84	(1.97	4.10)	10.51	(4.75	23.24)	0.52	(0.38	0.66)		
Black or African American	16	3	18.8	20	17	85.0	<.001	4.53	(1.61	12.78)	24.56	(4.24	>99.99)	0.66	(0.42	0.91)		
Region																		0.085
Asia	71	22	31.0	59	48	81.4	<.001	2.63	(1.82	3.79)	9.72	(4.25	22.20)	0.50	(0.36	0.65)		
Europe	126	38	30.2	140	94	67.1	<.001	2.23	(1.67	2.97)	4.73	(2.82	7.95)	0.37	(0.26	0.48)		
Canada and United States	73	27	37.0	69	63	91.3	<.001	2.47	(1.81	3.36)	17.89	(6.83	46.85)	0.54	(0.41	0.67)		
Rest of World	18	4	22.2	20	13	65.0	0.008	2.93	(1.16	7.36)	6.50	(1.54	27.49)	0.43	(0.14	0.71)		
Mycophenolate use at baseline																		0.625
Yes	140	48	34.3	139	106	76.3	<.001	2.22	(1.74	2.85)	6.16	(3.65	10.40)	0.42	(0.31	0.53)		
No	148	43	29.1	149	112	75.2	<.001	2.59	(1.98	3.38)	7.39	(4.42	12.36)	0.46	(0.36	0.56)		
SSc subtype																		0.492
Diffuse cutaneous SSc	146	48	32.9	153	114	74.5	<.001	2.27	(1.77	2.91)	5.97	(3.61	9.85)	0.42	(0.31	0.52)		
Limited cutaneous SSc	142	43	30.3	135	104	77.0	<.001	2.54	(1.95	3.32)	7.72	(4.51	13.22)	0.47	(0.36	0.57)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r312-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Drug-induced liver injury (DILI) (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Gamma-glutamyltransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	17	5.9	0.004	4.25	(1.45	12.48)	4.45	(1.48	13.40)	0.05	(0.01	0.08)		
ATA status																		
Positive	177	2	1.1	173	13	7.5	0.003	6.65	(1.52	29.04)	7.11	(1.58	31.99)	0.06	(0.02	0.11)		0.255
Negative	111	2	1.8	115	4	3.5	0.433	1.93	(0.36	10.33)	1.96	(0.35	10.94)	0.02	(-0.02	0.06)		
Gender																		
Male	76	1	1.3	67	1	1.5	0.928	1.13	(0.07	17.78)	1.14	(0.07	18.53)	0.00	(-0.04	0.04)		0.283
Female	212	3	1.4	221	16	7.2	0.003	5.12	(1.51	17.31)	5.44	(1.56	18.94)	0.06	(0.02	0.10)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	3	1.3	224	15	6.7	0.003	5.11	(1.50	17.42)	5.41	(1.54	18.94)	0.05	(0.02	0.09)		0.433
>=65	59	1	1.7	64	2	3.1	0.607	1.84	(0.17	19.81)	1.87	(0.17	21.19)	0.01	(-0.04	0.07)		
Race																		
White	186	3	1.6	201	12	6.0	0.027	3.70	(1.06	12.91)	3.87	(1.08	13.95)	0.04	(0.01	0.08)		0.801
Asian	81	1	1.2	62	3	4.8	0.195	3.92	(0.42	36.77)	4.07	(0.41	40.09)	0.04	(-0.02	0.09)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Region																		
Asia	71	1	1.4	59	3	5.1	0.227	3.61	(0.39	33.80)	3.75	(0.38	37.04)	0.04	(-0.03	0.10)		0.917
Europe	126	2	1.6	140	8	5.7	0.077	3.60	(0.78	16.64)	3.76	(0.78	18.04)	0.04	(-0.00	0.09)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	4	5.8	0.153	4.23	(0.48	36.93)	4.43	(0.48	40.67)	0.04	(-0.02	0.11)		
Rest of World	18	0	0.0	20	2	10.0	0.168							0.10	(-0.03	0.23)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	2	1.4	139	9	6.5	0.030	4.53	(1.00	20.60)	4.78	(1.01	22.52)	0.05	(0.01	0.10)		0.899
No	148	2	1.4	149	8	5.4	0.055	3.97	(0.86	18.40)	4.14	(0.86	19.84)	0.04	(-0.00	0.08)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	3	2.1	153	8	5.2	0.145	2.54	(0.69	9.41)	2.63	(0.68	10.11)	0.03	(-0.01	0.07)		0.270
Limited cutaneous SSc	142	1	0.7	135	9	6.7	0.008	9.47	(1.22	73.72)	10.07	(1.26	80.61)	0.06	(0.02	0.10)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Gastrointestinal perforation (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	0	0.0	0.317	0.00				0.00					-0.00	(-0.01 0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	2	0.7	0.157										0.01	(-0.00	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	14	4.9	288	50	17.4	<.001	3.57	(2.02	6.31)	4.11	(2.22	7.62)	0.13	(0.07	0.18)		
ATA status																		0.509
Positive	177	9	5.1	173	27	15.6	0.001	3.07	(1.49	6.34)	3.45	(1.57	7.58)	0.11	(0.04	0.17)		
Negative	111	5	4.5	115	23	20.0	<.001	4.44	(1.75	11.27)	5.30	(1.94	14.50)	0.15	(0.07	0.24)		
Gender																		0.738
Male	76	3	3.9	67	8	11.9	0.073	3.02	(0.84	10.94)	3.30	(0.84	12.99)	0.08	(-0.01	0.17)		
Female	212	11	5.2	221	42	19.0	<.001	3.66	(1.94	6.92)	4.29	(2.14	8.58)	0.14	(0.08	0.20)		
Age (<65 / >=65)																		0.083
<65	229	13	5.7	224	35	15.6	<.001	2.75	(1.50	5.06)	3.08	(1.58	5.99)	0.10	(0.04	0.16)		
>=65	59	1	1.7	64	15	23.4	<.001	13.83	(1.88	>99.99)	17.76	(2.26	>99.99)	0.22	(0.11	0.33)		
Race																		0.074
White	186	10	5.4	201	25	12.4	0.016	2.31	(1.14	4.69)	2.50	(1.17	5.36)	0.07	(0.01	0.13)		
Asian	81	4	4.9	62	22	35.5	<.001	7.19	(2.61	19.78)	10.59	(3.41	32.83)	0.31	(0.18	0.43)		
Black or African American	16	0	0.0	20	3	15.0	0.106							0.15	(-0.01	0.31)		
Region																		0.010
Asia	71	4	5.6	59	22	37.3	<.001	6.62	(2.42	18.13)	9.96	(3.19	31.09)	0.32	(0.18	0.45)		
Europe	126	5	4.0	140	19	13.6	0.006	3.42	(1.32	8.89)	3.80	(1.37	10.50)	0.10	(0.03	0.16)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	7	10.1	0.023	7.41	(0.94	58.65)	8.13	(0.97	67.90)	0.09	(0.01	0.16)		
Rest of World	18	4	22.2	20	2	10.0	0.302	0.45	(0.09	2.17)	0.39	(0.06	2.44)	-0.12	(-0.35	0.11)		
Mycophenolate use at baseline																		0.368
Yes	140	6	4.3	139	16	11.5	0.025	2.69	(1.08	6.66)	2.91	(1.10	7.66)	0.07	(0.01	0.14)		
No	148	8	5.4	149	34	22.8	<.001	4.22	(2.02	8.81)	5.17	(2.30	11.62)	0.17	(0.10	0.25)		
SSc subtype																		0.011
Diffuse cutaneous SSc	146	10	6.8	153	19	12.4	0.104	1.81	(0.87	3.77)	1.93	(0.86	4.30)	0.06	(-0.01	0.12)		
Limited cutaneous SSc	142	4	2.8	135	31	23.0	<.001	8.15	(2.96	22.48)	10.28	(3.52	30.04)	0.20	(0.13	0.28)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r312-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hepatic enzyme increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	9	3.1	288	38	13.2	<.001	4.22	(2.08	8.57)	4.71	(2.23	9.94)	0.10	(0.06	0.14)		
ATA status																		
Positive	177	5	2.8	173	24	13.9	<.001	4.91	(1.92	12.58)	5.54	(2.06	14.88)	0.11	(0.05	0.17)		0.602
Negative	111	4	3.6	115	14	12.2	0.017	3.38	(1.15	9.95)	3.71	(1.18	11.64)	0.09	(0.02	0.15)		
Gender																		
Male	76	3	3.9	67	5	7.5	0.361	1.89	(0.47	7.61)	1.96	(0.45	8.54)	0.04	(-0.04	0.11)		0.189
Female	212	6	2.8	221	33	14.9	<.001	5.28	(2.26	12.33)	6.03	(2.47	14.71)	0.12	(0.07	0.17)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	8	3.5	224	28	12.5	<.001	3.58	(1.67	7.68)	3.95	(1.76	8.86)	0.09	(0.04	0.14)		0.367
>=65	59	1	1.7	64	10	15.6	0.007	9.22	(1.22	69.84)	10.74	(1.33	86.73)	0.14	(0.04	0.23)		
Race																		
White	186	6	3.2	201	25	12.4	<.001	3.86	(1.62	9.19)	4.26	(1.71	10.64)	0.09	(0.04	0.14)		0.722
Asian	81	3	3.7	62	10	16.1	0.010	4.35	(1.25	15.16)	5.00	(1.31	19.04)	0.12	(0.02	0.22)		
Black or African American	16	0	0.0	20	3	15.0	0.106							0.15	(-0.01	0.31)		
Region																		
Asia	71	3	4.2	59	10	16.9	0.016	4.01	(1.16	13.91)	4.63	(1.21	17.69)	0.13	(0.02	0.23)		0.322
Europe	126	3	2.4	140	19	13.6	<.001	5.70	(1.73	18.80)	6.44	(1.86	22.32)	0.11	(0.05	0.17)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	7	10.1	0.023	7.41	(0.94	58.65)	8.13	(0.97	67.90)	0.09	(0.01	0.16)		
Rest of World	18	2	11.1	20	2	10.0	0.911	0.90	(0.14	5.74)	0.89	(0.11	7.06)	-0.01	(-0.21	0.18)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	4	2.9	139	16	11.5	0.005	4.03	(1.38	11.75)	4.42	(1.44	13.59)	0.09	(0.03	0.15)		0.882
No	148	5	3.4	149	22	14.8	<.001	4.37	(1.70	11.23)	4.95	(1.82	13.47)	0.11	(0.05	0.18)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	6	4.1	153	17	11.1	0.023	2.70	(1.10	6.67)	2.92	(1.12	7.62)	0.07	(0.01	0.13)		0.170
Limited cutaneous SSc	142	3	2.1	135	21	15.6	<.001	7.36	(2.25	24.12)	8.54	(2.48	29.34)	0.13	(0.07	0.20)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r312-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hepatic failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	3	1.0	288	11	3.8	0.030	3.67	(1.03	13.01)	3.77	(1.04	13.67)	0.03	(0.00	0.05)		
Gender																		
Male	76	0	0.0	67	2	3.0	0.129							0.03	(-0.01	0.07)		0.390
Female	212	3	1.4	221	9	4.1	0.092	2.88	(0.79	10.49)	2.96	(0.79	11.08)	0.03	(-0.00	0.06)		
Race																		
White	186	2	1.1	201	2	1.0	0.938	0.93	(0.13	6.50)	0.92	(0.13	6.63)	-0.00	(-0.02	0.02)		0.043
Asian	81	1	1.2	62	9	14.5	0.002	11.76	(1.53	90.37)	13.58	(1.67	>99.99)	0.13	(0.04	0.22)		
Black or African American	16	0	0.0	20	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Region																		
Asia	71	1	1.4	59	9	15.3	0.003	10.83	(1.41	83.04)	12.60	(1.55	>99.99)	0.14	(0.04	0.23)		0.015
Europe	126	0	0.0	140	1	0.7	0.342							0.01	(-0.01	0.02)		
Canada and United States	73	0	0.0	69	1	1.4	0.302							0.01	(-0.01	0.04)		
Rest of World	18	2	11.1	20	0	0.0	0.126	0.00			0.00			-0.11	(-0.26	0.03)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	1	0.7	139	1	0.7	0.996	1.01	(0.06	15.94)	1.01	(0.06	16.27)	0.00	(-0.02	0.02)		0.278
No	148	2	1.4	149	10	6.7	0.019	4.97	(1.11	22.28)	5.25	(1.13	24.40)	0.05	(0.01	0.10)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	3	2.1	153	1	0.7	0.292	0.32	(0.03	3.02)	0.31	(0.03	3.05)	-0.01	(-0.04	0.01)		0.001
Limited cutaneous SSc	142	0	0.0	135	10	7.4	<.001							0.07	(0.03	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r312-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hypertension (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	5	1.7	288	14	4.9	0.036	2.80	(1.02	7.67)	2.89	(1.03	8.14)	0.03	(0.00	0.06)		
ATA status																		
Positive	177	3	1.7	173	5	2.9	0.454	1.71	(0.41	7.03)	1.73	(0.41	7.34)	0.01	(-0.02	0.04)		0.356
Negative	111	2	1.8	115	9	7.8	0.035	4.34	(0.96	19.66)	4.63	(0.98	21.92)	0.06	(0.01	0.12)		
Gender																		
Male	76	1	1.3	67	1	1.5	0.928	1.13	(0.07	17.78)	1.14	(0.07	18.53)	0.00	(-0.04	0.04)		0.481
Female	212	4	1.9	221	13	5.9	0.032	3.12	(1.03	9.41)	3.25	(1.04	10.13)	0.04	(0.00	0.08)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	5	2.2	224	10	4.5	0.175	2.04	(0.71	5.89)	2.09	(0.70	6.22)	0.02	(-0.01	0.06)		0.193
>=65	59	0	0.0	64	4	6.3	0.051							0.06	(0.00	0.12)		
Race																		
White	186	3	1.6	201	8	4.0	0.161	2.47	(0.66	9.16)	2.53	(0.66	9.68)	0.02	(-0.01	0.06)		0.720
Asian	81	2	2.5	62	4	6.5	0.239	2.61	(0.49	13.81)	2.72	(0.48	15.38)	0.04	(-0.03	0.11)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Region																		
Asia	71	1	1.4	59	4	6.8	0.113	4.81	(0.55	41.90)	5.09	(0.55	46.85)	0.05	(-0.02	0.12)		0.271
Europe	126	2	1.6	140	9	6.4	0.048	4.05	(0.89	18.39)	4.26	(0.90	20.10)	0.05	(0.00	0.09)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	0	0.0	0.329	0.00			0.00			-0.01	(-0.04	0.01)		
Rest of World	18	1	5.6	20	1	5.0	0.939	0.90	(0.06	13.36)	0.89	(0.05	15.44)	-0.01	(-0.15	0.14)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	2	1.4	139	4	2.9	0.404	2.01	(0.38	10.82)	2.04	(0.37	11.35)	0.01	(-0.02	0.05)		0.628
No	148	3	2.0	149	10	6.7	0.048	3.31	(0.93	11.79)	3.48	(0.94	12.90)	0.05	(0.00	0.09)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	2	1.4	153	4	2.6	0.443	1.91	(0.35	10.26)	1.93	(0.35	10.72)	0.01	(-0.02	0.04)		0.552
Limited cutaneous SSc	142	3	2.1	135	10	7.4	0.037	3.51	(0.99	12.47)	3.71	(1.00	13.77)	0.05	(0.00	0.10)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: MACE

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	5	1.7	288	4	1.4	0.737	0.80	(0.22	2.95)	0.80	(0.21	3.00)	-0.00	(-0.02	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Myocardial infarction (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	2	0.7	288	0	0.0	0.157	0.00				0.00				-0.01	(-0.02	0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.
 Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
 Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Nausea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	39	13.5	288	91	31.6	<.001	2.33	(1.66	3.27)	2.95	(1.94	4.48)	0.18	(0.11	0.25)		
ATA status																		0.593
Positive	177	26	14.7	173	55	31.8	<.001	2.16	(1.43	3.28)	2.71	(1.60	4.58)	0.17	(0.08	0.26)		
Negative	111	13	11.7	115	36	31.3	<.001	2.67	(1.50	4.76)	3.44	(1.71	6.92)	0.20	(0.09	0.30)		
Gender																		0.134
Male	76	10	13.2	67	13	19.4	0.310	1.47	(0.69	3.14)	1.59	(0.65	3.91)	0.06	(-0.06	0.18)		
Female	212	29	13.7	221	78	35.3	<.001	2.58	(1.76	3.78)	3.44	(2.13	5.56)	0.22	(0.14	0.29)		
Age (<65 / >=65)																		0.295
<65	229	34	14.8	224	71	31.7	<.001	2.13	(1.48	3.08)	2.66	(1.68	4.22)	0.17	(0.09	0.24)		
>=65	59	5	8.5	64	20	31.3	0.002	3.69	(1.48	9.20)	4.91	(1.70	14.14)	0.23	(0.09	0.36)		
Race																		0.409
White	186	31	16.7	201	73	36.3	<.001	2.18	(1.51	3.15)	2.85	(1.76	4.61)	0.20	(0.11	0.28)		
Asian	81	6	7.4	62	13	21.0	0.018	2.83	(1.14	7.03)	3.32	(1.18	9.31)	0.14	(0.02	0.25)		
Black or African American	16	0	0.0	20	5	25.0	0.031							0.25	(0.06	0.44)		
Region																		0.233
Asia	71	4	5.6	59	11	18.6	0.021	3.31	(1.11	9.85)	3.84	(1.15	12.78)	0.13	(0.02	0.24)		
Europe	126	18	14.3	140	51	36.4	<.001	2.55	(1.58	4.12)	3.44	(1.88	6.30)	0.22	(0.12	0.32)		
Canada and United States	73	13	17.8	69	26	37.7	0.008	2.12	(1.19	3.77)	2.79	(1.29	6.04)	0.20	(0.05	0.34)		
Rest of World	18	4	22.2	20	3	15.0	0.566	0.68	(0.17	2.62)	0.62	(0.12	3.23)	-0.07	(-0.32	0.18)		
Mycophenolate use at baseline																		0.208
Yes	140	23	16.4	139	43	30.9	0.004	1.88	(1.20	2.95)	2.28	(1.28	4.04)	0.15	(0.05	0.24)		
No	148	16	10.8	149	48	32.2	<.001	2.98	(1.78	5.00)	3.92	(2.10	7.31)	0.21	(0.12	0.30)		
SSc subtype																		0.889
Diffuse cutaneous SSc	146	19	13.0	153	46	30.1	<.001	2.31	(1.42	3.75)	2.87	(1.59	5.20)	0.17	(0.08	0.26)		
Limited cutaneous SSc	142	20	14.1	135	45	33.3	<.001	2.37	(1.48	3.79)	3.05	(1.69	5.52)	0.19	(0.09	0.29)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days

for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake)

for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Neutropenia (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	5	1.7	288	4	1.4	0.737	0.80	(0.22	2.95)	0.80	(0.21	3.00)	-0.00	(-0.02	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Pancreatitis (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Proteinuria (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	3	1.0	0.082										0.01	(-0.00	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Pruritus (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	8	2.8	0.243	2.00	(0.61	6.57)	2.03	(0.60	6.81)	0.01	(-0.01	0.04)		
Gender																		0.425
Male	76	0	0.0	67	1	1.5	0.285							0.01	(-0.01	0.04)		
Female	212	4	1.9	221	7	3.2	0.397	1.68	(0.50	5.65)	1.70	(0.49	5.90)	0.01	(-0.02	0.04)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Pulmonary embolism (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	0	0.0	0.317	0.00				0.00						-0.00 (-0.01 0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: QT prolongation (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	2	0.7	0.157										0.01	(-0.00	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Rash (BICMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	9	3.1	288	12	4.2	0.505	1.33	(0.57	3.12)	1.35	(0.56	3.25)	0.01	(-0.02	0.04)		
ATA status																		0.846
Positive	177	5	2.8	173	7	4.0	0.530	1.43	(0.46	4.43)	1.45	(0.45	4.66)	0.01	(-0.03	0.05)		
Negative	111	4	3.6	115	5	4.3	0.775	1.21	(0.33	4.38)	1.22	(0.32	4.65)	0.01	(-0.04	0.06)		
Gender																		0.338
Male	76	1	1.3	67	3	4.5	0.253	3.40	(0.36	31.94)	3.52	(0.36	34.63)	0.03	(-0.02	0.09)		
Female	212	8	3.8	221	9	4.1	0.873	1.08	(0.42	2.74)	1.08	(0.41	2.86)	0.00	(-0.03	0.04)		
Age (<65 / >=65)																		0.672
<65	229	7	3.1	224	10	4.5	0.431	1.46	(0.57	3.77)	1.48	(0.55	3.96)	0.01	(-0.02	0.05)		
>=65	59	2	3.4	64	2	3.1	0.934	0.92	(0.13	6.34)	0.92	(0.13	6.74)	-0.00	(-0.07	0.06)		
Race																		0.604
White	186	7	3.8	201	8	4.0	0.912	1.06	(0.39	2.86)	1.06	(0.38	2.98)	0.00	(-0.04	0.04)		
Asian	81	2	2.5	62	3	4.8	0.445	1.96	(0.34	11.37)	2.01	(0.33	12.40)	0.02	(-0.04	0.09)		
Black or African American	16	0	0.0	20	1	5.0	0.364							0.05	(-0.05	0.15)		
Region																		0.662
Asia	71	2	2.8	59	3	5.1	0.503	1.81	(0.31	10.45)	1.85	(0.30	11.45)	0.02	(-0.05	0.09)		
Europe	126	5	4.0	140	5	3.6	0.865	0.90	(0.27	3.04)	0.90	(0.25	3.17)	-0.00	(-0.05	0.04)		
Canada and United States	73	2	2.7	69	4	5.8	0.365	2.12	(0.40	11.19)	2.18	(0.39	12.33)	0.03	(-0.04	0.10)		
Rest of World	18	0	0.0	20	0	0.0							0.00	(0.00	0.00)			
Mycophenolate use at baseline																		0.811
Yes	140	5	3.6	139	6	4.3	0.749	1.21	(0.38	3.87)	1.22	(0.36	4.09)	0.01	(-0.04	0.05)		
No	148	4	2.7	149	6	4.0	0.527	1.49	(0.43	5.17)	1.51	(0.42	5.47)	0.01	(-0.03	0.05)		
SSc subtype																		0.178
Diffuse cutaneous SSc	146	4	2.7	153	9	5.9	0.183	2.15	(0.68	6.82)	2.22	(0.67	7.37)	0.03	(-0.01	0.08)		
Limited cutaneous SSc	142	5	3.5	135	3	2.2	0.519	0.63	(0.15	2.59)	0.62	(0.15	2.66)	-0.01	(-0.05	0.03)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Renal failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	3	1.0	288	3	1.0	1.000	1.00	(0.20	4.91)	1.00	(0.20	5.00)	0.00	(-0.02	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke haemorrhagic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	3	1.0	0.082											0.01	(-0.00 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	3	1.0	0.316	3.00	(0.31	28.67)	3.02	(0.31	29.22)	0.01	(-0.01	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Thrombocytopenia (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	2	0.7	0.157											0.01	(-0.00 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Urinary tract infection (BicMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	36	12.5	288	45	15.6	0.281	1.25	(0.83	1.88)	1.30	(0.81	2.08)	0.03	(-0.03	0.09)		
ATA status																		
Positive	177	21	11.9	173	28	16.2	0.244	1.36	(0.81	2.31)	1.43	(0.78	2.64)	0.04	(-0.03	0.12)		0.603
Negative	111	15	13.5	115	17	14.8	0.784	1.09	(0.57	2.08)	1.11	(0.52	2.35)	0.01	(-0.08	0.10)		
Gender																		
Male	76	0	0.0	67	6	9.0	0.008							0.09	(0.02	0.16)		0.013
Female	212	36	17.0	221	39	17.6	0.855	1.04	(0.69	1.57)	1.05	(0.64	1.72)	0.01	(-0.06	0.08)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	27	11.8	224	32	14.3	0.430	1.21	(0.75	1.95)	1.25	(0.72	2.16)	0.02	(-0.04	0.09)		0.818
>=65	59	9	15.3	64	13	20.3	0.465	1.33	(0.61	2.88)	1.42	(0.56	3.61)	0.05	(-0.08	0.19)		
Race																		
White	186	30	16.1	201	36	17.9	0.642	1.11	(0.71	1.73)	1.13	(0.67	1.93)	0.02	(-0.06	0.09)		0.724
Asian	81	4	4.9	62	3	4.8	0.978	0.98	(0.23	4.22)	0.98	(0.21	4.54)	-0.00	(-0.07	0.07)		
Black or African American	16	2	12.5	20	5	25.0	0.346	2.00	(0.45	8.98)	2.33	(0.39	14.04)	0.13	(-0.12	0.37)		
Region																		
Asia	71	3	4.2	59	3	5.1	0.816	1.20	(0.25	5.74)	1.21	(0.24	6.25)	0.01	(-0.06	0.08)		0.827
Europe	126	21	16.7	140	24	17.1	0.918	1.03	(0.60	1.75)	1.03	(0.54	1.97)	0.00	(-0.09	0.09)		
Canada and United States	73	10	13.7	69	14	20.3	0.295	1.48	(0.71	3.11)	1.60	(0.66	3.90)	0.07	(-0.06	0.19)		
Rest of World	18	2	11.1	20	4	20.0	0.453	1.80	(0.37	8.68)	2.00	(0.32	12.51)	0.09	(-0.14	0.32)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	16	11.4	139	28	20.1	0.046	1.76	(1.00	3.11)	1.95	(1.00	3.80)	0.09	(0.00	0.17)		0.076
No	148	20	13.5	149	17	11.4	0.583	0.84	(0.46	1.55)	0.82	(0.41	1.64)	-0.02	(-0.10	0.05)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	17	11.6	153	30	19.6	0.059	1.68	(0.97	2.92)	1.85	(0.97	3.52)	0.08	(-0.00	0.16)		0.092
Limited cutaneous SSc	142	19	13.4	135	15	11.1	0.565	0.83	(0.44	1.57)	0.81	(0.39	1.67)	-0.02	(-0.10	0.05)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Venous thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	3	1.0	288	4	1.4	0.704	1.33	(0.30	5.90)	1.34	(0.30	6.03)	0.00	(-0.01	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Vomiting (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	30	10.4	288	71	24.7	<.001	2.37	(1.60	3.51)	2.81	(1.77	4.47)	0.14	(0.08	0.20)		
ATA status																		0.431
Positive	177	21	11.9	173	43	24.9	0.002	2.09	(1.30	3.38)	2.46	(1.39	4.35)	0.13	(0.05	0.21)		
Negative	111	9	8.1	115	28	24.3	<.001	3.00	(1.48	6.07)	3.65	(1.63	8.15)	0.16	(0.07	0.26)		
Gender																		0.007
Male	76	11	14.5	67	9	13.4	0.858	0.93	(0.41	2.10)	0.92	(0.35	2.37)	-0.01	(-0.12	0.10)		
Female	212	19	9.0	221	62	28.1	<.001	3.13	(1.94	5.05)	3.96	(2.27	6.90)	0.19	(0.12	0.26)		
Age (<65 / >=65)																		0.644
<65	229	24	10.5	224	53	23.7	<.001	2.26	(1.45	3.53)	2.65	(1.57	4.47)	0.13	(0.06	0.20)		
>=65	59	6	10.2	64	18	28.1	0.012	2.77	(1.18	6.49)	3.46	(1.27	9.44)	0.18	(0.05	0.31)		
Race																		0.085
White	186	25	13.4	201	52	25.9	0.002	1.92	(1.25	2.97)	2.25	(1.33	3.80)	0.12	(0.05	0.20)		
Asian	81	3	3.7	62	13	21.0	0.001	5.66	(1.69	19.00)	6.90	(1.87	25.44)	0.17	(0.06	0.28)		
Black or African American	16	0	0.0	20	6	30.0	0.016							0.30	(0.10	0.50)		
Region																		0.607
Asia	71	3	4.2	59	12	20.3	0.004	4.81	(1.43	16.26)	5.79	(1.55	21.63)	0.16	(0.05	0.27)		
Europe	126	16	12.7	140	38	27.1	0.003	2.14	(1.26	3.64)	2.56	(1.35	4.87)	0.14	(0.05	0.24)		
Canada and United States	73	9	12.3	69	18	26.1	0.037	2.12	(1.02	4.39)	2.51	(1.04	6.05)	0.14	(0.01	0.27)		
Rest of World	18	2	11.1	20	3	15.0	0.723	1.35	(0.25	7.19)	1.41	(0.21	9.58)	0.04	(-0.17	0.25)		
Mycophenolate use at baseline																		0.263
Yes	140	17	12.1	139	32	23.0	0.017	1.90	(1.11	3.25)	2.16	(1.14	4.12)	0.11	(0.02	0.20)		
No	148	13	8.8	149	39	26.2	<.001	2.98	(1.66	5.35)	3.68	(1.87	7.24)	0.17	(0.09	0.26)		
SSc subtype																		0.671
Diffuse cutaneous SSc	146	14	9.6	153	38	24.8	<.001	2.59	(1.47	4.58)	3.12	(1.61	6.04)	0.15	(0.07	0.24)		
Limited cutaneous SSc	142	16	11.3	135	33	24.4	0.004	2.17	(1.25	3.76)	2.55	(1.33	4.89)	0.13	(0.04	0.22)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Weight decreased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	13	4.5	288	34	11.8	0.001	2.62	(1.41	4.85)	2.83	(1.46	5.49)	0.07	(0.03	0.12)		
ATA status																		0.840
Positive	177	7	4.0	173	17	9.8	0.030	2.48	(1.06	5.84)	2.65	(1.07	6.55)	0.06	(0.01	0.11)		
Negative	111	6	5.4	115	17	14.8	0.020	2.73	(1.12	6.68)	3.04	(1.15	8.01)	0.09	(0.02	0.17)		
Gender																		0.126
Male	76	6	7.9	67	7	10.4	0.596	1.32	(0.47	3.74)	1.36	(0.43	4.27)	0.03	(-0.07	0.12)		
Female	212	7	3.3	221	27	12.2	<.001	3.70	(1.65	8.31)	4.08	(1.73	9.58)	0.09	(0.04	0.14)		
Age (<65 / >=65)																		0.446
<65	229	10	4.4	224	22	9.8	0.023	2.25	(1.09	4.64)	2.39	(1.10	5.16)	0.05	(0.01	0.10)		
>=65	59	3	5.1	64	12	18.8	0.021	3.69	(1.09	12.42)	4.31	(1.15	16.13)	0.14	(0.03	0.25)		
Race																		0.429
White	186	9	4.8	201	25	12.4	0.008	2.57	(1.23	5.36)	2.79	(1.27	6.15)	0.08	(0.02	0.13)		
Asian	81	2	2.5	62	8	12.9	0.015	5.23	(1.15	23.75)	5.85	(1.20	28.63)	0.10	(0.01	0.19)		
Black or African American	16	1	6.3	20	1	5.0	0.871	0.80	(0.05	11.82)	0.79	(0.05	13.69)	-0.01	(-0.16	0.14)		
Region																		0.337
Asia	71	2	2.8	59	7	11.9	0.043	4.21	(0.91	19.51)	4.64	(0.93	23.28)	0.09	(-0.00	0.18)		
Europe	126	7	5.6	140	20	14.3	0.019	2.57	(1.13	5.88)	2.83	(1.16	6.95)	0.09	(0.02	0.16)		
Canada and United States	73	4	5.5	69	4	5.8	0.935	1.06	(0.28	4.07)	1.06	(0.25	4.42)	0.00	(-0.07	0.08)		
Rest of World	18	0	0.0	20	3	15.0	0.087							0.15	(-0.01	0.31)		
Mycophenolate use at baseline																		0.501
Yes	140	5	3.6	139	10	7.2	0.180	2.01	(0.71	5.74)	2.09	(0.70	6.29)	0.04	(-0.02	0.09)		
No	148	8	5.4	149	24	16.1	0.003	2.98	(1.38	6.42)	3.36	(1.46	7.75)	0.11	(0.04	0.18)		
SSc subtype																		0.971
Diffuse cutaneous SSc	146	5	3.4	153	14	9.2	0.042	2.67	(0.99	7.23)	2.84	(1.00	8.10)	0.06	(0.00	0.11)		
Limited cutaneous SSc	142	8	5.6	135	20	14.8	0.011	2.63	(1.20	5.77)	2.91	(1.24	6.86)	0.09	(0.02	0.16)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	2	0.7	0.563	2.00	(0.18	21.93)	2.01	(0.18	22.26)	0.00	(-0.01	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Bleeding (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	4	1.4	0.412	2.00	(0.37	10.83)	2.01	(0.37	11.08)	0.01	(-0.01	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Cardiac failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: DVT (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.
 Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
 Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Depression (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Diarrhoea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	2	0.7	1.000	1.00	(0.14	7.05)	1.00	(0.14	7.15)	0.00	(-0.01	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Drug-induced liver injury (DILI) (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	3	1.0	0.316	3.00	(0.31	28.67)	3.02	(0.31	29.22)	0.01	(-0.01	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hepatic failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	3	1.0	0.316	3.00	(0.31	28.67)	3.02	(0.31	29.22)	0.01	(-0.01	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hypertension (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: MACE

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	3	1.0	288	2	0.7	0.653	0.67	(0.11	3.96)	0.66	(0.11	4.01)	-0.00	(-0.02	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Myocardial infarction (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	0	0.0	0.317	0.00				0.00				-0.00	(-0.01	0.00)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Neutropenia (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	0	0.0	288	2	0.7	0.157												0.01	(-0.00 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Pancreatitis (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317										0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Pulmonary embolism (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	0	0.0	0.317	0.00				0.00				-0.00	(-0.01	0.00)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Renal failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	3	1.0	0.653	1.50	(0.25	8.91)	1.51	(0.25	9.08)	0.00	(-0.01	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days

for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake)

for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke haemorrhagic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	3	1.0	0.082										0.01	(-0.00	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	3	1.0	0.316	3.00	(0.31	28.67)	3.02	(0.31	29.22)	0.01	(-0.01	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Urinary tract infection (BICMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	1	0.3	288	2	0.7	0.563	2.00	(0.18	21.93)	2.01	(0.18	22.26)	0.00	(-0.01	0.02)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Venous thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	3	1.0	288	2	0.7	0.653	0.67	(0.11	3.96)	0.66	(0.11	4.01)	-0.00	(-0.02	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.
 Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
 Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set

Safety topic: Vomiting (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	0	0.0	0.157	0.00				0.00				-0.01	(-0.02	0.00)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Drug-induced liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver disorder

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317												0.00	(-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Transaminases increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317													0.00 (-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Cerebral amyloid angiopathy

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]										
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317									0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Cerebral microhaemorrhage

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317													0.00 (-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Drug-induced liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver disorder

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]													
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference							
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper					
Overall summary All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317												0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Cerebral amyloid angiopathy

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.1.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Cerebral microhaemorrhage

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

UE nach SOC und PT

Statistisch signifikante Ergebnisse inkl. Subgruppenanalysen

Table 12.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	164	56.9	288	254	88.2	<.001	1.55	(1.39	1.73)	5.65	(3.68	8.66)	0.31	(0.24	0.38)		
ATA status																		0.797
Positive	177	99	55.9	173	151	87.3	<.001	1.56	(1.35	1.80)	5.41	(3.16	9.25)	0.31	(0.23	0.40)		
Negative	111	65	58.6	115	103	89.6	<.001	1.53	(1.29	1.81)	6.07	(3.00	12.32)	0.31	(0.20	0.42)		
Gender																		0.479
Male	76	43	56.6	67	57	85.1	<.001	1.50	(1.21	1.88)	4.37	(1.94	9.84)	0.28	(0.14	0.43)		
Female	212	121	57.1	221	197	89.1	<.001	1.56	(1.38	1.77)	6.17	(3.73	10.21)	0.32	(0.24	0.40)		
Age (<65 / >=65)																		0.606
<65	229	130	56.8	224	196	87.5	<.001	1.54	(1.36	1.74)	5.33	(3.32	8.57)	0.31	(0.23	0.38)		
>=65	59	34	57.6	64	58	90.6	<.001	1.57	(1.25	1.98)	7.11	(2.65	19.06)	0.33	(0.19	0.47)		
Race																		0.024
White	186	113	60.8	201	172	85.6	<.001	1.41	(1.24	1.60)	3.83	(2.34	6.26)	0.25	(0.16	0.33)		
Asian	81	40	49.4	62	57	91.9	<.001	1.86	(1.48	2.35)	11.69	(4.24	32.17)	0.43	(0.30	0.55)		
Black or African American	16	8	50.0	20	20	100.0	<.001	2.00	(1.23	3.26)				0.50	(0.26	0.74)		
Region																		0.238
Asia	71	36	50.7	59	54	91.5	<.001	1.81	(1.42	2.30)	10.50	(3.76	29.34)	0.41	(0.27	0.54)		
Europe	126	70	55.6	140	118	84.3	<.001	1.52	(1.28	1.80)	4.29	(2.41	7.63)	0.29	(0.18	0.39)		
Canada and United States	73	48	65.8	69	66	95.7	<.001	1.45	(1.22	1.73)	11.46	(3.27	40.15)	0.30	(0.18	0.42)		
Rest of World	18	10	55.6	20	16	80.0	0.106	1.44	(0.90	2.30)	3.20	(0.76	13.46)	0.24	(-0.04	0.53)		
Mycophenolate use at baseline																		0.258
Yes	140	87	62.1	139	122	87.8	<.001	1.41	(1.22	1.63)	4.37	(2.37	8.06)	0.26	(0.16	0.35)		
No	148	77	52.0	149	132	88.6	<.001	1.70	(1.44	2.01)	7.16	(3.93	13.04)	0.37	(0.27	0.46)		
SSc subtype																		0.090
Diffuse cutaneous SSc	146	82	56.2	153	129	84.3	<.001	1.50	(1.28	1.76)	4.20	(2.43	7.23)	0.28	(0.18	0.38)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Limited cutaneous SSC	142	82	57.7	135	125	92.6	<.001	1.60	(1.38	1.86)	9.15	(4.43	18.89)	0.35	(0.26	0.44)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only SOCs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	5	1.7	288	15	5.2	0.023	3.00	(1.10	8.15)	3.11	(1.12	8.67)	0.03	(0.00	0.06)		
ATA status																		
Positive	177	4	2.3	173	6	3.5	0.498	1.53	(0.44	5.34)	1.55	(0.43	5.60)	0.01	(-0.02	0.05)		0.126
Negative	111	1	0.9	115	9	7.8	0.011	8.69	(1.12	67.44)	9.34	(1.16	74.99)	0.07	(0.02	0.12)		
Gender																		
Male	76	0	0.0	67	3	4.5	0.062							0.04	(-0.00	0.09)		0.242
Female	212	5	2.4	221	12	5.4	0.100	2.30	(0.83	6.42)	2.38	(0.82	6.87)	0.03	(-0.01	0.07)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	5	2.2	224	10	4.5	0.175	2.04	(0.71	5.89)	2.09	(0.70	6.22)	0.02	(-0.01	0.06)		0.147
>=65	59	0	0.0	64	5	7.8	0.028							0.08	(0.01	0.14)		
Race																		
White	186	4	2.2	201	3	1.5	0.627	0.69	(0.16	3.06)	0.69	(0.15	3.12)	-0.01	(-0.03	0.02)		0.016
Asian	81	1	1.2	62	11	17.7	<.001	14.37	(1.91	>99.99)	17.25	(2.16	>99.99)	0.17	(0.07	0.26)		
Black or African American	16	0	0.0	20	1	5.0	0.364							0.05	(-0.05	0.15)		
Region																		
Asia	71	1	1.4	59	12	20.3	<.001	14.44	(1.93	>99.99)	17.87	(2.25	>99.99)	0.19	(0.08	0.30)		0.010
Europe	126	1	0.8	140	2	1.4	0.624	1.80	(0.17	19.61)	1.81	(0.16	20.22)	0.01	(-0.02	0.03)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	1	1.4	0.968	1.06	(0.07	16.59)	1.06	(0.06	17.27)	0.00	(-0.04	0.04)		
Rest of World	18	2	11.1	20	0	0.0	0.126	0.00			0.00			-0.11	(-0.26	0.03)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	2	1.4	139	2	1.4	0.994	1.01	(0.14	7.05)	1.01	(0.14	7.25)	0.00	(-0.03	0.03)		0.185
No	148	3	2.0	149	13	8.7	0.011	4.30	(1.25	14.79)	4.62	(1.29	16.57)	0.07	(0.02	0.12)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	3	2.1	153	4	2.6	0.749	1.27	(0.29	5.59)	1.28	(0.28	5.82)	0.01	(-0.03	0.04)		0.135

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Limited cutaneous SSc	142	2	1.4	135	11	8.1	0.008	5.79	(1.31	25.62)	6.21	(1.35	28.56)	0.07	(0.02	0.12)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only SOCs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	48	16.7	288	86	29.9	<.001	1.79	(1.31	2.45)	2.13	(1.43	3.17)	0.13	(0.06	0.20)		
ATA status																		0.444
Positive	177	26	14.7	173	51	29.5	<.001	2.01	(1.31	3.06)	2.43	(1.43	4.12)	0.15	(0.06	0.23)		
Negative	111	22	19.8	115	35	30.4	0.066	1.54	(0.96	2.44)	1.77	(0.96	3.27)	0.11	(-0.01	0.22)		
Gender																		0.133
Male	76	16	21.1	67	17	25.4	0.541	1.21	(0.66	2.19)	1.28	(0.59	2.78)	0.04	(-0.10	0.18)		
Female	212	32	15.1	221	69	31.2	<.001	2.07	(1.42	3.01)	2.55	(1.59	4.09)	0.16	(0.08	0.24)		
Age (<65 / >=65)																		0.033
<65	229	41	17.9	224	60	26.8	0.023	1.50	(1.05	2.13)	1.68	(1.07	2.63)	0.09	(0.01	0.17)		
>=65	59	7	11.9	64	26	40.6	<.001	3.42	(1.61	7.29)	5.08	(2.00	12.93)	0.29	(0.14	0.43)		
Race																		0.750
White	186	30	16.1	201	59	29.4	0.002	1.82	(1.23	2.69)	2.16	(1.32	3.54)	0.13	(0.05	0.21)		
Asian	81	14	17.3	62	21	33.9	0.022	1.96	(1.09	3.53)	2.45	(1.12	5.35)	0.17	(0.02	0.31)		
Black or African American	16	4	25.0	20	6	30.0	0.739	1.20	(0.41	3.54)	1.29	(0.29	5.66)	0.05	(-0.24	0.34)		
Region																		0.766
Asia	71	13	18.3	59	18	30.5	0.104	1.67	(0.89	3.11)	1.96	(0.86	4.44)	0.12	(-0.03	0.27)		
Europe	126	19	15.1	140	45	32.1	0.001	2.13	(1.32	3.44)	2.67	(1.46	4.88)	0.17	(0.07	0.27)		
Canada and United States	73	12	16.4	69	17	24.6	0.226	1.50	(0.77	2.90)	1.66	(0.73	3.80)	0.08	(-0.05	0.21)		
Rest of World	18	4	22.2	20	6	30.0	0.587	1.35	(0.45	4.03)	1.50	(0.35	6.50)	0.08	(-0.20	0.36)		
Mycophenolate use at baseline																		0.810
Yes	140	20	14.3	139	35	25.2	0.022	1.76	(1.07	2.90)	2.02	(1.10	3.71)	0.11	(0.02	0.20)		
No	148	28	18.9	149	51	34.2	0.003	1.81	(1.21	2.70)	2.23	(1.31	3.80)	0.15	(0.05	0.25)		
SSc subtype																		0.210
Diffuse cutaneous SSc	146	25	17.1	153	39	25.5	0.078	1.49	(0.95	2.33)	1.66	(0.94	2.91)	0.08	(-0.01	0.18)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOC with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Limited cutaneous SSC	142	23	16.2	135	47	34.8	<.001	2.15	(1.38	3.34)	2.76	(1.56	4.89)	0.19	(0.09	0.29)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only SOC with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	22	7.6	288	44	15.3	0.004	2.00	(1.23	3.25)	2.18	(1.27	3.74)	0.08	(0.02	0.13)		
ATA status																		0.787
Positive	177	12	6.8	173	25	14.5	0.020	2.13	(1.11	4.11)	2.32	(1.13	4.79)	0.08	(0.01	0.14)		
Negative	111	10	9.0	115	19	16.5	0.091	1.83	(0.89	3.77)	2.00	(0.88	4.52)	0.08	(-0.01	0.16)		
Gender																		0.468
Male	76	5	6.6	67	12	17.9	0.037	2.72	(1.01	7.33)	3.10	(1.03	9.32)	0.11	(0.01	0.22)		
Female	212	17	8.0	221	32	14.5	0.034	1.81	(1.03	3.15)	1.94	(1.04	3.62)	0.06	(0.01	0.12)		
Age (<65 / >=65)																		0.086
<65	229	18	7.9	224	27	12.1	0.136	1.53	(0.87	2.70)	1.61	(0.86	3.01)	0.04	(-0.01	0.10)		
>=65	59	4	6.8	64	17	26.6	0.004	3.92	(1.40	10.98)	4.97	(1.56	15.81)	0.20	(0.07	0.32)		
Race																		0.270
White	186	14	7.5	201	25	12.4	0.109	1.65	(0.89	3.08)	1.75	(0.88	3.47)	0.05	(-0.01	0.11)		
Asian	81	5	6.2	62	15	24.2	0.002	3.92	(1.51	10.20)	4.85	(1.65	14.22)	0.18	(0.06	0.30)		
Black or African American	16	2	12.5	20	4	20.0	0.549	1.60	(0.33	7.65)	1.75	(0.28	11.05)	0.08	(-0.16	0.31)		
Region																		0.133
Asia	71	3	4.2	59	14	23.7	0.001	5.62	(1.69	18.61)	7.05	(1.92	25.94)	0.20	(0.08	0.31)		
Europe	126	9	7.1	140	19	13.6	0.088	1.90	(0.89	4.05)	2.04	(0.89	4.69)	0.06	(-0.01	0.14)		
Canada and United States	73	7	9.6	69	8	11.6	0.698	1.21	(0.46	3.16)	1.24	(0.42	3.61)	0.02	(-0.08	0.12)		
Rest of World	18	3	16.7	20	3	15.0	0.888	0.90	(0.21	3.91)	0.88	(0.15	5.05)	-0.02	(-0.25	0.22)		
Mycophenolate use at baseline																		0.012
Yes	140	18	12.9	139	22	15.8	0.479	1.23	(0.69	2.19)	1.27	(0.65	2.50)	0.03	(-0.05	0.11)		
No	148	4	2.7	149	22	14.8	<.001	5.46	(1.93	15.47)	6.24	(2.09	18.58)	0.12	(0.06	0.18)		
SSc subtype																		0.568
Diffuse cutaneous SSc	146	12	8.2	153	22	14.4	0.094	1.75	(0.90	3.40)	1.88	(0.89	3.94)	0.06	(-0.01	0.13)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total population are presented.

tlf\r312-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 12.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Limited cutaneous SSC	142	10	7.0	135	22	16.3	0.016	2.31	(1.14	4.70)	2.57	(1.17	5.65)	0.09	(0.02	0.17)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only SOCs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.9 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	91	31.6	288	218	75.7	<.001	2.40	(2.00	2.87)	6.74	(4.67	9.72)	0.44	(0.37	0.51)		
ATA status																		0.573
Positive	177	58	32.8	173	130	75.1	<.001	2.29	(1.83	2.88)	6.20	(3.89	9.89)	0.42	(0.33	0.52)		
Negative	111	33	29.7	115	88	76.5	<.001	2.57	(1.90	3.49)	7.70	(4.26	13.94)	0.47	(0.35	0.58)		
Gender																		0.701
Male	76	25	32.9	67	53	79.1	<.001	2.40	(1.71	3.39)	7.72	(3.62	16.49)	0.46	(0.32	0.61)		
Female	212	66	31.1	221	165	74.7	<.001	2.40	(1.94	2.97)	6.52	(4.28	9.92)	0.44	(0.35	0.52)		
Age (<65 / >=65)																		0.332
<65	229	74	32.3	224	167	74.6	<.001	2.31	(1.88	2.82)	6.14	(4.08	9.24)	0.42	(0.34	0.51)		
>=65	59	17	28.8	64	51	79.7	<.001	2.77	(1.82	4.21)	9.69	(4.23	22.22)	0.51	(0.36	0.66)		
Race																		0.104
White	186	62	33.3	201	146	72.6	<.001	2.18	(1.75	2.72)	5.31	(3.44	8.20)	0.39	(0.30	0.48)		
Asian	81	23	28.4	62	50	80.6	<.001	2.84	(1.97	4.10)	10.51	(4.75	23.24)	0.52	(0.38	0.66)		
Black or African American	16	3	18.8	20	17	85.0	<.001	4.53	(1.61	12.78)	24.56	(4.24	>99.99)	0.66	(0.42	0.91)		
Region																		0.085
Asia	71	22	31.0	59	48	81.4	<.001	2.63	(1.82	3.79)	9.72	(4.25	22.20)	0.50	(0.36	0.65)		
Europe	126	38	30.2	140	94	67.1	<.001	2.23	(1.67	2.97)	4.73	(2.82	7.95)	0.37	(0.26	0.48)		
Canada and United States	73	27	37.0	69	63	91.3	<.001	2.47	(1.81	3.36)	17.89	(6.83	46.85)	0.54	(0.41	0.67)		
Rest of World	18	4	22.2	20	13	65.0	0.008	2.93	(1.16	7.36)	6.50	(1.54	27.49)	0.43	(0.14	0.71)		
Mycophenolate use at baseline																		0.625
Yes	140	48	34.3	139	106	76.3	<.001	2.22	(1.74	2.85)	6.16	(3.65	10.40)	0.42	(0.31	0.53)		
No	148	43	29.1	149	112	75.2	<.001	2.59	(1.98	3.38)	7.39	(4.42	12.36)	0.46	(0.36	0.56)		
SSc subtype																		0.492

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc	146	48	32.9	153	114	74.5	<.001	2.27	(1.77	2.91)	5.97	(3.61	9.85)	0.42	(0.31	0.52)	
Limited cutaneous SSc	142	43	30.3	135	104	77.0	<.001	2.54	(1.95	3.32)	7.72	(4.51	13.22)	0.47	(0.36	0.57)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	39	13.5	288	91	31.6	<.001	2.33	(1.66	3.27)	2.95	(1.94	4.48)	0.18	(0.11	0.25)		
ATA status																		0.593
Positive	177	26	14.7	173	55	31.8	<.001	2.16	(1.43	3.28)	2.71	(1.60	4.58)	0.17	(0.08	0.26)		
Negative	111	13	11.7	115	36	31.3	<.001	2.67	(1.50	4.76)	3.44	(1.71	6.92)	0.20	(0.09	0.30)		
Gender																		0.134
Male	76	10	13.2	67	13	19.4	0.310	1.47	(0.69	3.14)	1.59	(0.65	3.91)	0.06	(-0.06	0.18)		
Female	212	29	13.7	221	78	35.3	<.001	2.58	(1.76	3.78)	3.44	(2.13	5.56)	0.22	(0.14	0.29)		
Age (<65 / >=65)																		0.295
<65	229	34	14.8	224	71	31.7	<.001	2.13	(1.48	3.08)	2.66	(1.68	4.22)	0.17	(0.09	0.24)		
>=65	59	5	8.5	64	20	31.3	0.002	3.69	(1.48	9.20)	4.91	(1.70	14.14)	0.23	(0.09	0.36)		
Race																		0.409
White	186	31	16.7	201	73	36.3	<.001	2.18	(1.51	3.15)	2.85	(1.76	4.61)	0.20	(0.11	0.28)		
Asian	81	6	7.4	62	13	21.0	0.018	2.83	(1.14	7.03)	3.32	(1.18	9.31)	0.14	(0.02	0.25)		
Black or African American	16	0	0.0	20	5	25.0	0.031							0.25	(0.06	0.44)		
Region																		0.233
Asia	71	4	5.6	59	11	18.6	0.021	3.31	(1.11	9.85)	3.84	(1.15	12.78)	0.13	(0.02	0.24)		
Europe	126	18	14.3	140	51	36.4	<.001	2.55	(1.58	4.12)	3.44	(1.88	6.30)	0.22	(0.12	0.32)		
Canada and United States	73	13	17.8	69	26	37.7	0.008	2.12	(1.19	3.77)	2.79	(1.29	6.04)	0.20	(0.05	0.34)		
Rest of World	18	4	22.2	20	3	15.0	0.566	0.68	(0.17	2.62)	0.62	(0.12	3.23)	-0.07	(-0.32	0.18)		
Mycophenolate use at baseline																		0.208
Yes	140	23	16.4	139	43	30.9	0.004	1.88	(1.20	2.95)	2.28	(1.28	4.04)	0.15	(0.05	0.24)		
No	148	16	10.8	149	48	32.2	<.001	2.98	(1.78	5.00)	3.92	(2.10	7.31)	0.21	(0.12	0.30)		
SSc subtype																		0.889

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc	146	19	13.0	153	46	30.1	<.001	2.31	(1.42	3.75)	2.87	(1.59	5.20)	0.17	(0.08	0.26)	
Limited cutaneous SSc	142	20	14.1	135	45	33.3	<.001	2.37	(1.48	3.79)	3.05	(1.69	5.52)	0.19	(0.09	0.29)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	30	10.4	288	71	24.7	<.001	2.37	(1.60	3.51)	2.81	(1.77	4.47)	0.14	(0.08	0.20)		
ATA status																		0.431
Positive	177	21	11.9	173	43	24.9	0.002	2.09	(1.30	3.38)	2.46	(1.39	4.35)	0.13	(0.05	0.21)		
Negative	111	9	8.1	115	28	24.3	<.001	3.00	(1.48	6.07)	3.65	(1.63	8.15)	0.16	(0.07	0.26)		
Gender																		0.007
Male	76	11	14.5	67	9	13.4	0.858	0.93	(0.41	2.10)	0.92	(0.35	2.37)	-0.01	(-0.12	0.10)		
Female	212	19	9.0	221	62	28.1	<.001	3.13	(1.94	5.05)	3.96	(2.27	6.90)	0.19	(0.12	0.26)		
Age (<65 / >=65)																		0.644
<65	229	24	10.5	224	53	23.7	<.001	2.26	(1.45	3.53)	2.65	(1.57	4.47)	0.13	(0.06	0.20)		
>=65	59	6	10.2	64	18	28.1	0.012	2.77	(1.18	6.49)	3.46	(1.27	9.44)	0.18	(0.05	0.31)		
Race																		0.085
White	186	25	13.4	201	52	25.9	0.002	1.92	(1.25	2.97)	2.25	(1.33	3.80)	0.12	(0.05	0.20)		
Asian	81	3	3.7	62	13	21.0	0.001	5.66	(1.69	19.00)	6.90	(1.87	25.44)	0.17	(0.06	0.28)		
Black or African American	16	0	0.0	20	6	30.0	0.016							0.30	(0.10	0.50)		
Region																		0.607
Asia	71	3	4.2	59	12	20.3	0.004	4.81	(1.43	16.26)	5.79	(1.55	21.63)	0.16	(0.05	0.27)		
Europe	126	16	12.7	140	38	27.1	0.003	2.14	(1.26	3.64)	2.56	(1.35	4.87)	0.14	(0.05	0.24)		
Canada and United States	73	9	12.3	69	18	26.1	0.037	2.12	(1.02	4.39)	2.51	(1.04	6.05)	0.14	(0.01	0.27)		
Rest of World	18	2	11.1	20	3	15.0	0.723	1.35	(0.25	7.19)	1.41	(0.21	9.58)	0.04	(-0.17	0.25)		
Mycophenolate use at baseline																		0.263
Yes	140	17	12.1	139	32	23.0	0.017	1.90	(1.11	3.25)	2.16	(1.14	4.12)	0.11	(0.02	0.20)		
No	148	13	8.8	149	39	26.2	<.001	2.98	(1.66	5.35)	3.68	(1.87	7.24)	0.17	(0.09	0.26)		
SSc subtype																		0.671

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc	146	14	9.6	153	38	24.8	<.001	2.59	(1.47	4.58)	3.12	(1.61	6.04)	0.15	(0.07	0.24)	
Limited cutaneous SSc	142	16	11.3	135	33	24.4	0.004	2.17	(1.25	3.76)	2.55	(1.33	4.89)	0.13	(0.04	0.22)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Respiratory tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	15	5.2	288	5	1.7	0.023	0.33	(0.12	0.91)	0.32	(0.12	0.90)	-0.03	(-0.06	-0.00)		
ATA status																		0.188
Positive	177	11	6.2	173	2	1.2	0.012	0.19	(0.04	0.83)	0.18	(0.04	0.81)	-0.05	(-0.09	-0.01)		
Negative	111	4	3.6	115	3	2.6	0.666	0.72	(0.17	3.16)	0.72	(0.16	3.28)	-0.01	(-0.06	0.04)		
Gender																		0.469
Male	76	4	5.3	67	2	3.0	0.498	0.57	(0.11	3.00)	0.55	(0.10	3.12)	-0.02	(-0.09	0.04)		
Female	212	11	5.2	221	3	1.4	0.024	0.26	(0.07	0.92)	0.25	(0.07	0.91)	-0.04	(-0.07	-0.00)		
Age (<65 / >=65)																		0.498
<65	229	10	4.4	224	4	1.8	0.112	0.41	(0.13	1.28)	0.40	(0.12	1.29)	-0.03	(-0.06	0.01)		
>=65	59	5	8.5	64	1	1.6	0.075	0.18	(0.02	1.53)	0.17	(0.02	1.51)	-0.07	(-0.15	0.01)		
Race																		0.610
White	186	13	7.0	201	5	2.5	0.036	0.36	(0.13	0.98)	0.34	(0.12	0.97)	-0.05	(-0.09	-0.00)		
Asian	81	1	1.2	62	0	0.0	0.380	0.00			0.00			-0.01	(-0.04	0.01)		
Black or African American	16	0	0.0	20	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Region																		0.457
Asia	71	0	0.0	59	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Europe	126	11	8.7	140	5	3.6	0.077	0.41	(0.15	1.15)	0.39	(0.13	1.15)	-0.05	(-0.11	0.01)		
Canada and United States	73	2	2.7	69	0	0.0	0.166	0.00			0.00			-0.03	(-0.06	0.01)		
Rest of World	18	2	11.1	20	0	0.0	0.126	0.00			0.00			-0.11	(-0.26	0.03)		
Mycophenolate use at baseline																		0.558
Yes	140	11	7.9	139	3	2.2	0.029	0.27	(0.08	0.96)	0.26	(0.07	0.95)	-0.06	(-0.11	-0.01)		
No	148	4	2.7	149	2	1.3	0.405	0.50	(0.09	2.67)	0.49	(0.09	2.72)	-0.01	(-0.05	0.02)		
SSc subtype																		0.727

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Respiratory tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc	146	7	4.8	153	2	1.3	0.078	0.27	(0.06	1.29)	0.26	(0.05	1.29)	-0.03	(-0.07	0.00)	
Limited cutaneous SSc	142	8	5.6	135	3	2.2	0.146	0.39	(0.11	1.46)	0.38	(0.10	1.47)	-0.03	(-0.08	0.01)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	3	1.0	288	21	7.3	<.001	7.00	(2.11	23.21)	7.47	(2.20	25.34)	0.06	(0.03	0.09)		
ATA status																		0.167
Positive	177	1	0.6	173	15	8.7	<.001	15.35	(2.05	>99.99)	16.71	(2.18	>99.99)	0.08	(0.04	0.12)		
Negative	111	2	1.8	115	6	5.2	0.165	2.90	(0.60	14.04)	3.00	(0.59	15.19)	0.03	(-0.01	0.08)		
Gender																		0.685
Male	76	0	0.0	67	1	1.5	0.285							0.01	(-0.01	0.04)		
Female	212	3	1.4	221	20	9.0	<.001	6.40	(1.93	21.21)	6.93	(2.03	23.69)	0.08	(0.04	0.12)		
Age (<65 / >=65)																		0.246
<65	229	3	1.3	224	14	6.3	0.006	4.77	(1.39	16.38)	5.02	(1.42	17.72)	0.05	(0.01	0.08)		
>=65	59	0	0.0	64	7	10.9	0.009							0.11	(0.03	0.19)		
Race																		0.593
White	186	3	1.6	201	16	8.0	0.004	4.94	(1.46	16.66)	5.28	(1.51	18.41)	0.06	(0.02	0.11)		
Asian	81	0	0.0	62	3	4.8	0.045							0.05	(-0.01	0.10)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Region																		0.281
Asia	71	0	0.0	59	3	5.1	0.055							0.05	(-0.01	0.11)		
Europe	126	1	0.8	140	13	9.3	0.002	11.70	(1.55	88.17)	12.80	(1.65	>99.99)	0.08	(0.03	0.14)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	4	5.8	0.153	4.23	(0.48	36.93)	4.43	(0.48	40.67)	0.04	(-0.02	0.11)		
Rest of World	18	1	5.6	20	1	5.0	0.939	0.90	(0.06	13.36)	0.89	(0.05	15.44)	-0.01	(-0.15	0.14)		
Mycophenolate use at baseline																		0.028
Yes	140	3	2.1	139	7	5.0	0.194	2.35	(0.62	8.90)	2.42	(0.61	9.56)	0.03	(-0.01	0.07)		
No	148	0	0.0	149	14	9.4	<.001							0.09	(0.05	0.14)		
SSc subtype																		0.035

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc	146	3	2.1	153	8	5.2	0.145	2.54	(0.69	9.41)	2.63	(0.68	10.11)	0.03	(-0.01	0.07)	
Limited cutaneous SSc	142	0	0.0	135	13	9.6	<.001							0.10	(0.05	0.15)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	15	5.2	<.001	15.00	(1.99	>99.99)	15.77	(2.07	>99.99)	0.05	(0.02	0.08)		
ATA status																		0.117
Positive	177	0	0.0	173	11	6.4	<.001							0.06	(0.03	0.10)		
Negative	111	1	0.9	115	4	3.5	0.188	3.86	(0.44	34.01)	3.96	(0.44	36.03)	0.03	(-0.01	0.06)		
Gender																		
Male	76	0	0.0	67	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Female	212	1	0.5	221	15	6.8	<.001	14.39	(1.92	>99.99)	15.36	(2.01	>99.99)	0.06	(0.03	0.10)		
Age (<65 / >=65)																		0.499
<65	229	1	0.4	224	10	4.5	0.005	10.22	(1.32	79.20)	10.65	(1.35	83.93)	0.04	(0.01	0.07)		
>=65	59	0	0.0	64	5	7.8	0.028							0.08	(0.01	0.14)		
Race																		0.754
White	186	1	0.5	201	10	5.0	0.009	9.25	(1.20	71.59)	9.69	(1.23	76.42)	0.04	(0.01	0.08)		
Asian	81	0	0.0	62	3	4.8	0.045							0.05	(-0.01	0.10)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Mycophenolate use at baseline																		0.125
Yes	140	1	0.7	139	4	2.9	0.173	4.03	(0.46	35.59)	4.12	(0.45	37.32)	0.02	(-0.01	0.05)		
No	148	0	0.0	149	11	7.4	<.001							0.07	(0.03	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	17	5.9	0.004	4.25	(1.45	12.48)	4.45	(1.48	13.40)	0.05	(0.01	0.08)		
ATA status																		0.255
Positive	177	2	1.1	173	13	7.5	0.003	6.65	(1.52	29.04)	7.11	(1.58	31.99)	0.06	(0.02	0.11)		
Negative	111	2	1.8	115	4	3.5	0.433	1.93	(0.36	10.33)	1.96	(0.35	10.94)	0.02	(-0.02	0.06)		
Gender																		0.283
Male	76	1	1.3	67	1	1.5	0.928	1.13	(0.07	17.78)	1.14	(0.07	18.53)	0.00	(-0.04	0.04)		
Female	212	3	1.4	221	16	7.2	0.003	5.12	(1.51	17.31)	5.44	(1.56	18.94)	0.06	(0.02	0.10)		
Age (<65 / >=65)																		0.433
<65	229	3	1.3	224	15	6.7	0.003	5.11	(1.50	17.42)	5.41	(1.54	18.94)	0.05	(0.02	0.09)		
>=65	59	1	1.7	64	2	3.1	0.607	1.84	(0.17	19.81)	1.87	(0.17	21.19)	0.01	(-0.04	0.07)		
Race																		0.801
White	186	3	1.6	201	12	6.0	0.027	3.70	(1.06	12.91)	3.87	(1.08	13.95)	0.04	(0.01	0.08)		
Asian	81	1	1.2	62	3	4.8	0.195	3.92	(0.42	36.77)	4.07	(0.41	40.09)	0.04	(-0.02	0.09)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Region																		0.917
Asia	71	1	1.4	59	3	5.1	0.227	3.61	(0.39	33.80)	3.75	(0.38	37.04)	0.04	(-0.03	0.10)		
Europe	126	2	1.6	140	8	5.7	0.077	3.60	(0.78	16.64)	3.76	(0.78	18.04)	0.04	(-0.00	0.09)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	4	5.8	0.153	4.23	(0.48	36.93)	4.43	(0.48	40.67)	0.04	(-0.02	0.11)		
Rest of World	18	0	0.0	20	2	10.0	0.168							0.10	(-0.03	0.23)		
Mycophenolate use at baseline																		0.899
Yes	140	2	1.4	139	9	6.5	0.030	4.53	(1.00	20.60)	4.78	(1.01	22.52)	0.05	(0.01	0.10)		
No	148	2	1.4	149	8	5.4	0.055	3.97	(0.86	18.40)	4.14	(0.86	19.84)	0.04	(-0.00	0.08)		
SSc subtype																		0.270

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc	146	3	2.1	153	8	5.2	0.145	2.54	(0.69	9.41)	2.63	(0.68	10.11)	0.03	(-0.01	0.07)	
Limited cutaneous SSc	142	1	0.7	135	9	6.7	0.008	9.47	(1.22	73.72)	10.07	(1.26	80.61)	0.06	(0.02	0.10)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	12	4.2	288	34	11.8	<.001	2.83	(1.50	5.36)	3.08	(1.56	6.08)	0.08	(0.03	0.12)		
ATA status																		0.974
Positive	177	6	3.4	173	17	9.8	0.015	2.90	(1.17	7.18)	3.11	(1.19	8.08)	0.06	(0.01	0.12)		
Negative	111	6	5.4	115	17	14.8	0.020	2.73	(1.12	6.68)	3.04	(1.15	8.01)	0.09	(0.02	0.17)		
Gender																		0.224
Male	76	5	6.6	67	7	10.4	0.405	1.59	(0.53	4.77)	1.66	(0.50	5.49)	0.04	(-0.05	0.13)		
Female	212	7	3.3	221	27	12.2	<.001	3.70	(1.65	8.31)	4.08	(1.73	9.58)	0.09	(0.04	0.14)		
Age (<65 / >=65)																		0.539
<65	229	9	3.9	224	22	9.8	0.013	2.50	(1.18	5.31)	2.66	(1.20	5.92)	0.06	(0.01	0.11)		
>=65	59	3	5.1	64	12	18.8	0.021	3.69	(1.09	12.42)	4.31	(1.15	16.13)	0.14	(0.03	0.25)		
Race																		0.429
White	186	9	4.8	201	25	12.4	0.008	2.57	(1.23	5.36)	2.79	(1.27	6.15)	0.08	(0.02	0.13)		
Asian	81	2	2.5	62	8	12.9	0.015	5.23	(1.15	23.75)	5.85	(1.20	28.63)	0.10	(0.01	0.19)		
Black or African American	16	1	6.3	20	1	5.0	0.871	0.80	(0.05	11.82)	0.79	(0.05	13.69)	-0.01	(-0.16	0.14)		
Region																		0.520
Asia	71	2	2.8	59	7	11.9	0.043	4.21	(0.91	19.51)	4.64	(0.93	23.28)	0.09	(-0.00	0.18)		
Europe	126	7	5.6	140	20	14.3	0.019	2.57	(1.13	5.88)	2.83	(1.16	6.95)	0.09	(0.02	0.16)		
Canada and United States	73	3	4.1	69	4	5.8	0.642	1.41	(0.33	6.08)	1.44	(0.31	6.66)	0.02	(-0.05	0.09)		
Rest of World	18	0	0.0	20	3	15.0	0.087							0.15	(-0.01	0.31)		
Mycophenolate use at baseline																		0.742
Yes	140	4	2.9	139	10	7.2	0.097	2.52	(0.81	7.84)	2.64	(0.81	8.61)	0.04	(-0.01	0.09)		
No	148	8	5.4	149	24	16.1	0.003	2.98	(1.38	6.42)	3.36	(1.46	7.75)	0.11	(0.04	0.18)		
SSc subtype																		0.813

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc	146	5	3.4	153	14	9.2	0.042	2.67	(0.99	7.23)	2.84	(1.00	8.10)	0.06	(0.00	0.11)	
Limited cutaneous SSc	142	7	4.9	135	20	14.8	0.006	3.01	(1.31	6.88)	3.35	(1.37	8.22)	0.10	(0.03	0.17)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	12	4.2	288	27	9.4	0.013	2.25	(1.16	4.35)	2.38	(1.18	4.79)	0.05	(0.01	0.09)		
ATA status																		0.948
Positive	177	6	3.4	173	13	7.5	0.089	2.22	(0.86	5.70)	2.32	(0.86	6.24)	0.04	(-0.01	0.09)		
Negative	111	6	5.4	115	14	12.2	0.073	2.25	(0.90	5.65)	2.43	(0.90	6.56)	0.07	(-0.01	0.14)		
Gender																		0.586
Male	76	3	3.9	67	8	11.9	0.073	3.02	(0.84	10.94)	3.30	(0.84	12.99)	0.08	(-0.01	0.17)		
Female	212	9	4.2	221	19	8.6	0.066	2.03	(0.94	4.38)	2.12	(0.94	4.80)	0.04	(-0.00	0.09)		
Age (<65 / >=65)																		0.096
<65	229	10	4.4	224	15	6.7	0.278	1.53	(0.70	3.34)	1.57	(0.69	3.58)	0.02	(-0.02	0.07)		
>=65	59	2	3.4	64	12	18.8	0.007	5.53	(1.29	23.69)	6.58	(1.41	30.78)	0.15	(0.05	0.26)		
Race																		0.282
White	186	9	4.8	201	17	8.5	0.155	1.75	(0.80	3.82)	1.82	(0.79	4.18)	0.04	(-0.01	0.09)		
Asian	81	2	2.5	62	9	14.5	0.007	5.88	(1.32	26.24)	6.71	(1.39	32.28)	0.12	(0.03	0.21)		
Black or African American	16	0	0.0	20	1	5.0	0.364							0.05	(-0.05	0.15)		
Region																		0.370
Asia	71	1	1.4	59	8	13.6	0.007	9.63	(1.24	74.78)	10.98	(1.33	90.56)	0.12	(0.03	0.21)		
Europe	126	6	4.8	140	11	7.9	0.303	1.65	(0.63	4.33)	1.71	(0.61	4.75)	0.03	(-0.03	0.09)		
Canada and United States	73	4	5.5	69	6	8.7	0.454	1.59	(0.47	5.38)	1.64	(0.44	6.09)	0.03	(-0.05	0.12)		
Rest of World	18	1	5.6	20	2	10.0	0.612	1.80	(0.18	18.21)	1.89	(0.16	22.79)	0.04	(-0.12	0.21)		
Mycophenolate use at baseline																		0.063
Yes	140	10	7.1	139	14	10.1	0.383	1.41	(0.65	3.07)	1.46	(0.62	3.40)	0.03	(-0.04	0.10)		
No	148	2	1.4	149	13	8.7	0.004	6.46	(1.48	28.11)	6.98	(1.55	31.49)	0.07	(0.02	0.12)		
SSc subtype																		0.825

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc	146	5	3.4	153	13	8.5	0.065	2.48	(0.91	6.79)	2.62	(0.91	7.54)	0.05	(-0.00	0.10)	
Limited cutaneous SSc	142	7	4.9	135	14	10.4	0.087	2.10	(0.88	5.05)	2.23	(0.87	5.71)	0.05	(-0.01	0.12)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Cough

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	52	18.1	288	34	11.8	0.035	0.65	(0.44	0.98)	0.61	(0.38	0.97)	-0.06	(-0.12	-0.00)		
ATA status																		0.337
Positive	177	36	20.3	173	20	11.6	0.025	0.57	(0.34	0.94)	0.51	(0.28	0.93)	-0.09	(-0.16	-0.01)		
Negative	111	16	14.4	115	14	12.2	0.620	0.84	(0.43	1.65)	0.82	(0.38	1.78)	-0.02	(-0.11	0.07)		
Gender																		0.473
Male	76	15	19.7	67	11	16.4	0.608	0.83	(0.41	1.68)	0.80	(0.34	1.88)	-0.03	(-0.16	0.09)		
Female	212	37	17.5	221	23	10.4	0.034	0.60	(0.37	0.97)	0.55	(0.31	0.96)	-0.07	(-0.14	-0.01)		
Age (<65 / >=65)																		0.756
<65	229	42	18.3	224	26	11.6	0.045	0.63	(0.40	1.00)	0.58	(0.34	0.99)	-0.07	(-0.13	-0.00)		
>=65	59	10	16.9	64	8	12.5	0.486	0.74	(0.31	1.74)	0.70	(0.26	1.91)	-0.04	(-0.17	0.08)		
Race																		0.467
White	186	40	21.5	201	26	12.9	0.025	0.60	(0.38	0.94)	0.54	(0.32	0.93)	-0.09	(-0.16	-0.01)		
Asian	81	9	11.1	62	4	6.5	0.337	0.58	(0.19	1.80)	0.55	(0.16	1.88)	-0.05	(-0.14	0.05)		
Black or African American	16	2	12.5	20	4	20.0	0.549	1.60	(0.33	7.65)	1.75	(0.28	11.05)	0.08	(-0.16	0.31)		
Region																		0.951
Asia	71	8	11.3	59	3	5.1	0.207	0.45	(0.13	1.62)	0.42	(0.11	1.67)	-0.06	(-0.15	0.03)		
Europe	126	24	19.0	140	18	12.9	0.167	0.68	(0.38	1.18)	0.63	(0.32	1.22)	-0.06	(-0.15	0.03)		
Canada and United States	73	19	26.0	69	12	17.4	0.213	0.67	(0.35	1.27)	0.60	(0.27	1.35)	-0.09	(-0.22	0.05)		
Rest of World	18	1	5.6	20	1	5.0	0.939	0.90	(0.06	13.36)	0.89	(0.05	15.44)	-0.01	(-0.15	0.14)		
Mycophenolate use at baseline																		0.599
Yes	140	33	23.6	139	20	14.4	0.051	0.61	(0.37	1.01)	0.54	(0.29	1.01)	-0.09	(-0.18	-0.00)		
No	148	19	12.8	149	14	9.4	0.345	0.73	(0.38	1.40)	0.70	(0.34	1.46)	-0.03	(-0.11	0.04)		
SSc subtype																		0.672

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Cough

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc	146	27	18.5	153	17	11.1	0.072	0.60	(0.34	1.05)	0.55	(0.29	1.06)	-0.07	(-0.15	0.01)	
Limited cutaneous SSc	142	25	17.6	135	17	12.6	0.245	0.72	(0.40	1.26)	0.67	(0.35	1.31)	-0.05	(-0.13	0.03)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.1.11 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and PT and by subgroup - Treated Set

No data satisfying the report criteria

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

Präspezifizierte UE inkl. Subgruppenanalysen

AE nach CTCAE-Schweregrad

Ausschließlich das AE Diarrhö wurde nach CTCAE-Schweregrad erfasst

Table 12.1.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade ≥ 3 over 52 weeks by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	10	3.5	288	33	11.5	<.001	3.30	(1.66	6.57)	3.60	(1.74	7.45)	0.08	(0.04	0.12)			
ATA status																			
Positive	177	7	4.0	173	18	10.4	0.019	2.63	(1.13	6.14)	2.82	(1.15	6.94)	0.06	(0.01	0.12)			0.409
Negative	111	3	2.7	115	15	13.0	0.004	4.83	(1.44	16.21)	5.40	(1.52	19.21)	0.10	(0.03	0.17)			
Gender																			
Male	76	4	5.3	67	5	7.5	0.589	1.42	(0.40	5.06)	1.45	(0.37	5.64)	0.02	(-0.06	0.10)			0.128
Female	212	6	2.8	221	28	12.7	<.001	4.48	(1.89	10.59)	4.98	(2.02	12.29)	0.10	(0.05	0.15)			
Age (<65 / \geq 65)																			
<65	229	8	3.5	224	24	10.7	0.003	3.07	(1.41	6.68)	3.32	(1.46	7.55)	0.07	(0.03	0.12)			0.706
\geq 65	59	2	3.4	64	9	14.1	0.038	4.15	(0.93	18.42)	4.66	(0.96	22.56)	0.11	(0.01	0.20)			
Race																			
White	186	8	4.3	201	24	11.9	0.006	2.78	(1.28	6.03)	3.02	(1.32	6.90)	0.08	(0.02	0.13)			0.716
Asian	81	2	2.5	62	6	9.7	0.063	3.92	(0.82	18.76)	4.23	(0.82	21.74)	0.07	(-0.01	0.15)			
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)			
Region																			
Asia	71	1	1.4	59	5	8.5	0.056	6.02	(0.72	50.08)	6.48	(0.74	57.12)	0.07	(-0.01	0.15)			0.229
Europe	126	7	5.6	140	13	9.3	0.249	1.67	(0.69	4.06)	1.74	(0.67	4.51)	0.04	(-0.03	0.10)			
Canada and United States	73	2	2.7	69	12	17.4	0.003	6.35	(1.47	27.34)	7.47	(1.61	34.76)	0.15	(0.05	0.24)			
Rest of World	18	0	0.0	20	3	15.0	0.087							0.15	(-0.01	0.31)			
Mycophenolate use at baseline																			
Yes	140	6	4.3	139	17	12.2	0.016	2.85	(1.16	7.02)	3.11	(1.19	8.15)	0.08	(0.02	0.14)			0.660
No	148	4	2.7	149	16	10.7	0.006	3.97	(1.36	11.60)	4.33	(1.41	13.28)	0.08	(0.02	0.14)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	146	8	5.5	153	22	14.4	0.010	2.62	(1.21	5.71)	2.90	(1.25	6.74)	0.09	(0.02	0.16)			0.385
Limited cutaneous SSc	142	2	1.4	135	11	8.1	0.008	5.79	(1.31	25.62)	6.21	(1.35	28.56)	0.07	(0.02	0.12)			

[1] p-value based on Chi-Square test. [2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. [3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and \geq 3. A missing CTCAE-Grade is considered as CTCAE-Grade \geq 3. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has \geq 10 events.

Table 12.1.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	81	28.1	288	185	64.2	<.001	2.28	(1.86	2.80)	4.59	(3.23	6.53)	0.36	(0.29	0.44)			
ATA status																			
Positive	177	51	28.8	173	112	64.7	<.001	2.25	(1.74	2.90)	4.54	(2.89	7.12)	0.36	(0.26	0.46)			0.927
Negative	111	30	27.0	115	73	63.5	<.001	2.35	(1.68	3.29)	4.69	(2.67	8.26)	0.36	(0.24	0.49)			
Gender																			
Male	76	21	27.6	67	48	71.6	<.001	2.59	(1.75	3.84)	6.62	(3.18	13.75)	0.44	(0.29	0.59)			0.269
Female	212	60	28.3	221	137	62.0	<.001	2.19	(1.73	2.78)	4.13	(2.76	6.19)	0.34	(0.25	0.43)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	229	66	28.8	224	143	63.8	<.001	2.22	(1.77	2.78)	4.36	(2.94	6.47)	0.35	(0.26	0.44)			0.575
>=65	59	15	25.4	64	42	65.6	<.001	2.58	(1.61	4.14)	5.60	(2.57	12.22)	0.40	(0.24	0.56)			
Race																			
White	186	54	29.0	201	122	60.7	<.001	2.09	(1.63	2.69)	3.77	(2.47	5.77)	0.32	(0.22	0.41)			0.158
Asian	81	21	25.9	62	44	71.0	<.001	2.74	(1.83	4.09)	6.98	(3.33	14.64)	0.45	(0.30	0.60)			
Black or African American	16	3	18.8	20	15	75.0	<.001	4.00	(1.40	11.44)	13.00	(2.59	65.20)	0.56	(0.29	0.83)			
Region																			
Asia	71	21	29.6	59	43	72.9	<.001	2.46	(1.67	3.64)	6.40	(2.97	13.79)	0.43	(0.28	0.59)			0.781
Europe	126	31	24.6	140	81	57.9	<.001	2.35	(1.68	3.29)	4.21	(2.49	7.12)	0.33	(0.22	0.44)			
Canada and United States	73	25	34.2	69	51	73.9	<.001	2.16	(1.52	3.05)	5.44	(2.64	11.21)	0.40	(0.25	0.55)			
Rest of World	18	4	22.2	20	10	50.0	0.076	2.25	(0.85	5.93)	3.50	(0.85	14.41)	0.28	(-0.01	0.57)			
Mycophenolate use at baseline																			
Yes	140	42	30.0	139	89	64.0	<.001	2.13	(1.61	2.83)	4.15	(2.52	6.85)	0.34	(0.23	0.45)			0.582
No	148	39	26.4	149	96	64.4	<.001	2.45	(1.82	3.28)	5.06	(3.08	8.32)	0.38	(0.28	0.49)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	146	40	27.4	153	92	60.1	<.001	2.19	(1.64	2.94)	4.00	(2.46	6.50)	0.33	(0.22	0.43)			0.389
Limited cutaneous SSc	142	41	28.9	135	93	68.9	<.001	2.39	(1.80	3.16)	5.45	(3.26	9.12)	0.40	(0.29	0.51)			

[1] p-value based on Chi-Square test. [2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. [3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and >=3. A missing CTCAE-Grade is considered as CTCAE-Grade>=3. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)

Table 12.1.14 Frequency [N, %] of patients with adverse events leading to premature treatment discontinuation over 52 weeks by treatment, primary system organ class and preferred term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Number of patients with at least one adverse event leading to premature treatment discontinuation	25	8.7	46	16.0
Gastrointestinal disorders	5	1.7	27	9.4
Diarrhoea	1	0.3	20	6.9
Nausea	0	0.0	6	2.1
Vomiting	1	0.3	4	1.4
Abdominal pain upper	1	0.3	3	1.0
Dysphagia	0	0.0	1	0.3
Abdominal distension	1	0.3	0	0.0
Intestinal mass	1	0.3	0	0.0
Investigations	0	0.0	4	1.4
Alanine aminotransferase increased	0	0.0	2	0.7
Blood alkaline phosphatase increased	0	0.0	1	0.3
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0.0	1	0.3
Transaminases increased	0	0.0	1	0.3
Weight decreased	0	0.0	1	0.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	2.4	4	1.4
Interstitial lung disease	3	1.0	3	1.0
Acute lung injury	0	0.0	1	0.3
Haemothorax	1	0.3	0	0.0
Pulmonary fibrosis	1	0.3	0	0.0
Systemic sclerosis pulmonary	1	0.3	0	0.0
Throat irritation	1	0.3	0	0.0
Hepatobiliary disorders	1	0.3	3	1.0
Drug-induced liver injury	1	0.3	1	0.3
Liver disorder	0	0.0	1	0.3
Liver injury	0	0.0	1	0.3
Cardiac disorders	4	1.4	2	0.7
Cardiac failure	0	0.0	1	0.3
Myocarditis	0	0.0	1	0.3
Pleuropericarditis	0	0.0	1	0.3
Angina pectoris	1	0.3	0	0.0
Atrial fibrillation	1	0.3	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 12.1.14 Frequency [N, %] of patients with adverse events leading to premature treatment discontinuation over 52 weeks by treatment, primary system organ class and preferred term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nint 150bid	
	N	%	N	%
Atrial flutter	1	0.3	0	0.0
Restrictive cardiomyopathy	1	0.3	0	0.0
General disorders and administration site conditions	1	0.3	2	0.7
Asthenia	0	0.0	1	0.3
Malaise	1	0.3	1	0.3
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	2	0.7
Lung adenocarcinoma	0	0.0	1	0.3
Malignant melanoma	0	0.0	1	0.3
Nervous system disorders	0	0.0	2	0.7
Cerebrovascular disorder	0	0.0	1	0.3
Dizziness	0	0.0	1	0.3
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0.0	2	0.7
Dermatitis psoriasiform	0	0.0	1	0.3
Skin hypertrophy	0	0.0	1	0.3
Blood and lymphatic system disorders	0	0.0	1	0.3
Leukopenia	0	0.0	1	0.3
Infections and infestations	0	0.0	1	0.3
Pneumonia	0	0.0	1	0.3
Vascular disorders	3	1.0	1	0.3
Hypertension	0	0.0	1	0.3
Aortic stenosis	1	0.3	0	0.0
Raynaud's phenomenon	1	0.3	0	0.0
Thrombophlebitis superficial	1	0.3	0	0.0
Eye disorders	1	0.3	0	0.0
Macular oedema	1	0.3	0	0.0
Retinal vein occlusion	1	0.3	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	1.0	0	0.0
Intervertebral disc protrusion	1	0.3	0	0.0
Rheumatic disorder	1	0.3	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 12.1.14 Frequency [N, %] of patients with adverse events leading to premature treatment discontinuation over 52 weeks by treatment, primary system organ class and preferred term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nint 150bid	
	N	%	N	%
Systemic scleroderma	1	0.3	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version used for reporting: 21.1

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Gesamtraten inkl. Subgruppenanalysen

Table 12.2.1 Proportion of patients with any adverse event over the whole trial by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	281	97.6	288	283	98.3	0.560	1.01	(0.98	1.03)	1.41	(0.44	4.50)	0.01	(-0.02	0.03)		
ATA status																		
Positive	177	172	97.2	173	172	99.4	0.105	1.02	(1.00	1.05)	5.00	(0.58	43.24)	0.02	(-0.00	0.05)		0.085
Negative	111	109	98.2	115	111	96.5	0.433	0.98	(0.94	1.03)	0.51	(0.09	2.84)	-0.02	(-0.06	0.02)		
Gender																		
Male	76	74	97.4	67	64	95.5	0.549	0.98	(0.92	1.05)	0.58	(0.09	3.56)	-0.02	(-0.08	0.04)		0.213
Female	212	207	97.6	221	219	99.1	0.231	1.01	(0.99	1.04)	2.64	(0.51	13.78)	0.01	(-0.01	0.04)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	224	97.8	224	219	97.8	0.972	1.00	(0.97	1.03)	0.98	(0.28	3.42)	-0.00	(-0.03	0.03)		0.168
>=65	59	57	96.6	64	64	100.0	0.138	1.04	(0.99	1.09)				0.03	(-0.01	0.08)		
Race																		
White	186	181	97.3	201	196	97.5	0.901	1.00	(0.97	1.04)	1.08	(0.31	3.80)	0.00	(-0.03	0.03)		0.257
Asian	81	79	97.5	62	62	100.0	0.213	1.03	(0.99	1.06)				0.02	(-0.01	0.06)		
Black or African American	16	16	100.0	20	20	100.0								0.00	(0.00	0.00)		
Region																		
Asia	71	69	97.2	59	59	100.0	0.194	1.03	(0.99	1.07)				0.03	(-0.01	0.07)		0.344
Europe	126	124	98.4	140	136	97.1	0.486	0.99	(0.95	1.02)	0.55	(0.10	3.05)	-0.01	(-0.05	0.02)		
Canada and United States	73	72	98.6	69	69	100.0	0.329	1.01	(0.99	1.04)				0.01	(-0.01	0.04)		
Rest of World	18	16	88.9	20	19	95.0	0.485	1.07	(0.88	1.29)	2.38	(0.20	28.67)	0.06	(-0.11	0.23)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	137	97.9	139	136	97.8	0.993	1.00	(0.97	1.04)	0.99	(0.20	5.01)	-0.00	(-0.03	0.03)		0.546
No	148	144	97.3	149	147	98.7	0.405	1.01	(0.98	1.05)	2.04	(0.37	11.32)	0.01	(-0.02	0.05)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	141	96.6	153	149	97.4	0.682	1.01	(0.97	1.05)	1.32	(0.35	5.02)	0.01	(-0.03	0.05)		0.791
Limited cutaneous SSc	142	140	98.6	135	134	99.3	0.591	1.01	(0.98	1.03)	1.91	(0.17	21.36)	0.01	(-0.02	0.03)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.2 Proportion of patients with any serious adverse event over the whole trial by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower		OR	Lower		RD	Lower		
									Upper	Upper		Upper	Upper				
Overall summary																	
All patients	288	79	27.4	288	88	30.6	0.409	1.11	(0.86 1.44)	1.16	(0.81 1.67)	0.03	(-0.04 0.11)				
ATA status																	
Positive	177	44	24.9	173	54	31.2	0.186	1.26	(0.90 1.76)	1.37	(0.86 2.19)	0.06	(-0.03 0.16)				0.275
Negative	111	35	31.5	115	34	29.6	0.748	0.94	(0.63 1.39)	0.91	(0.52 1.61)	-0.02	(-0.14 0.10)				
Gender																	
Male	76	25	32.9	67	29	43.3	0.201	1.32	(0.86 2.01)	1.56	(0.79 3.07)	0.10	(-0.05 0.26)				0.355
Female	212	54	25.5	221	59	26.7	0.772	1.05	(0.76 1.44)	1.07	(0.69 1.64)	0.01	(-0.07 0.09)				
Age (<65 / >=65)																	
<65	229	55	24.0	224	68	30.4	0.129	1.26	(0.93 1.71)	1.38	(0.91 2.09)	0.06	(-0.02 0.15)				0.090
>=65	59	24	40.7	64	20	31.3	0.276	0.77	(0.48 1.24)	0.66	(0.32 1.39)	-0.09	(-0.26 0.07)				
Race																	
White	186	51	27.4	201	60	29.9	0.597	1.09	(0.79 1.49)	1.13	(0.72 1.75)	0.02	(-0.07 0.11)				0.736
Asian	81	19	23.5	62	19	30.6	0.335	1.31	(0.76 2.25)	1.44	(0.68 3.04)	0.07	(-0.08 0.22)				
Black or African American	16	8	50.0	20	9	45.0	0.765	0.90	(0.45 1.79)	0.82	(0.22 3.06)	-0.05	(-0.38 0.28)				
Region																	
Asia	71	19	26.8	59	15	25.4	0.863	0.95	(0.53 1.70)	0.93	(0.42 2.05)	-0.01	(-0.16 0.14)				0.931
Europe	126	38	30.2	140	47	33.6	0.551	1.11	(0.78 1.59)	1.17	(0.70 1.96)	0.03	(-0.08 0.15)				
Canada and United States	73	17	23.3	69	20	29.0	0.439	1.24	(0.71 2.17)	1.34	(0.63 2.85)	0.06	(-0.09 0.20)				
Rest of World	18	5	27.8	20	6	30.0	0.880	1.08	(0.40 2.94)	1.11	(0.27 4.55)	0.02	(-0.27 0.31)				
Mycophenolate use at baseline																	
Yes	140	28	20.0	139	45	32.4	0.019	1.62	(1.08 2.44)	1.91	(1.11 3.30)	0.12	(0.02 0.23)				0.015
No	148	51	34.5	149	43	28.9	0.299	0.84	(0.60 1.17)	0.77	(0.47 1.26)	-0.06	(-0.16 0.05)				
SSc subtype																	
Diffuse cutaneous SSc	146	45	30.8	153	46	30.1	0.887	0.98	(0.69 1.37)	0.96	(0.59 1.58)	-0.01	(-0.11 0.10)				0.283
Limited cutaneous SSc	142	34	23.9	135	42	31.1	0.181	1.30	(0.88 1.91)	1.43	(0.84 2.44)	0.07	(-0.03 0.18)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation over the whole trial by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower		OR	Lower		RD	Lower		
									Upper	Upper		Upper	Upper				
Overall summary																	
All patients	288	29	10.1	288	50	17.4	0.011	1.72	(1.12 2.64)	1.88	(1.15 3.06)	0.07	(0.02 0.13)				
ATA status																	
Positive	177	13	7.3	173	30	17.3	0.004	2.36	(1.28 4.37)	2.65	(1.33 5.27)	0.10	(0.03 0.17)				0.137
Negative	111	16	14.4	115	20	17.4	0.541	1.21	(0.66 2.21)	1.25	(0.61 2.56)	0.03	(-0.07 0.12)				
Gender																	
Male	76	10	13.2	67	10	14.9	0.761	1.13	(0.50 2.56)	1.16	(0.45 2.98)	0.02	(-0.10 0.13)				0.240
Female	212	19	9.0	221	40	18.1	0.006	2.02	(1.21 3.37)	2.24	(1.25 4.02)	0.09	(0.03 0.16)				
Age (<65 / >=65)																	
<65	229	18	7.9	224	34	15.2	0.015	1.93	(1.12 3.32)	2.10	(1.15 3.84)	0.07	(0.01 0.13)				0.496
>=65	59	11	18.6	64	16	25.0	0.395	1.34	(0.68 2.65)	1.45	(0.61 3.46)	0.06	(-0.08 0.21)				
Race																	
White	186	19	10.2	201	36	17.9	0.030	1.75	(1.04 2.95)	1.92	(1.06 3.48)	0.08	(0.01 0.15)				0.788
Asian	81	6	7.4	62	9	14.5	0.169	1.96	(0.74 5.21)	2.12	(0.71 6.32)	0.07	(-0.03 0.18)				
Black or African American	16	3	18.8	20	4	20.0	0.925	1.07	(0.28 4.09)	1.08	(0.20 5.73)	0.01	(-0.25 0.27)				
Region																	
Asia	71	6	8.5	59	8	13.6	0.350	1.60	(0.59 4.36)	1.70	(0.55 5.21)	0.05	(-0.06 0.16)				0.734
Europe	126	14	11.1	140	24	17.1	0.160	1.54	(0.84 2.85)	1.66	(0.82 3.36)	0.06	(-0.02 0.14)				
Canada and United States	73	9	12.3	69	16	23.2	0.089	1.88	(0.89 3.97)	2.15	(0.88 5.25)	0.11	(-0.02 0.23)				
Rest of World	18	0	0.0	20	2	10.0	0.168					0.10	(-0.03 0.23)				
Mycophenolate use at baseline																	
Yes	140	11	7.9	139	17	12.2	0.224	1.56	(0.76 3.20)	1.63	(0.74 3.63)	0.04	(-0.03 0.11)				0.658
No	148	18	12.2	149	33	22.1	0.023	1.82	(1.07 3.09)	2.05	(1.10 3.84)	0.10	(0.01 0.18)				
SSc subtype																	
Diffuse cutaneous SSc	146	15	10.3	153	25	16.3	0.124	1.59	(0.87 2.89)	1.71	(0.86 3.38)	0.06	(-0.02 0.14)				0.693
Limited cutaneous SSc	142	14	9.9	135	25	18.5	0.038	1.88	(1.02 3.46)	2.08	(1.03 4.19)	0.09	(0.00 0.17)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r312-prop-saf.sas 23JUL2020

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Präspezifizierte UE inkl. Subgruppenanalysen

Safety Topics, AESI

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Abdominal pain (MedDRA HLT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	34	11.8	288	56	19.4	0.012	1.65	(1.11	2.44)	1.80	(1.14	2.86)	0.08	(0.02	0.14)		
ATA status																		0.969
Positive	177	21	11.9	173	34	19.7	0.045	1.66	(1.00	2.74)	1.82	(1.01	3.28)	0.08	(0.00	0.15)		
Negative	111	13	11.7	115	22	19.1	0.123	1.63	(0.87	3.08)	1.78	(0.85	3.75)	0.07	(-0.02	0.17)		
Gender																		0.863
Male	76	7	9.2	67	11	16.4	0.195	1.78	(0.73	4.34)	1.94	(0.70	5.32)	0.07	(-0.04	0.18)		
Female	212	27	12.7	221	45	20.4	0.033	1.60	(1.03	2.48)	1.75	(1.04	2.95)	0.08	(0.01	0.15)		
Age (<65 / >=65)																		0.639
<65	229	28	12.2	224	43	19.2	0.041	1.57	(1.01	2.43)	1.71	(1.02	2.86)	0.07	(0.00	0.14)		
>=65	59	6	10.2	64	13	20.3	0.120	2.00	(0.81	4.91)	2.25	(0.80	6.38)	0.10	(-0.02	0.23)		
Race																		0.476
White	186	23	12.4	201	45	22.4	0.010	1.81	(1.14	2.87)	2.04	(1.18	3.54)	0.10	(0.03	0.17)		
Asian	81	9	11.1	62	8	12.9	0.743	1.16	(0.48	2.84)	1.19	(0.43	3.27)	0.02	(-0.09	0.13)		
Black or African American	16	2	12.5	20	2	10.0	0.813	0.80	(0.13	5.07)	0.78	(0.10	6.23)	-0.03	(-0.23	0.18)		
Region																		0.405
Asia	71	8	11.3	59	6	10.2	0.841	0.90	(0.33	2.45)	0.89	(0.29	2.73)	-0.01	(-0.12	0.10)		
Europe	126	15	11.9	140	33	23.6	0.013	1.98	(1.13	3.47)	2.28	(1.17	4.44)	0.12	(0.03	0.21)		
Canada and United States	73	9	12.3	69	11	15.9	0.536	1.29	(0.57	2.93)	1.35	(0.52	3.49)	0.04	(-0.08	0.15)		
Rest of World	18	2	11.1	20	6	30.0	0.154	2.70	(0.62	11.72)	3.43	(0.59	19.80)	0.19	(-0.06	0.44)		
Mycophenolate use at baseline																		0.892
Yes	140	13	9.3	139	21	15.1	0.137	1.63	(0.85	3.12)	1.74	(0.83	3.63)	0.06	(-0.02	0.13)		
No	148	21	14.2	149	35	23.5	0.040	1.66	(1.01	2.70)	1.86	(1.02	3.37)	0.09	(0.00	0.18)		
SSc subtype																		0.085
Diffuse cutaneous SSc	146	12	8.2	153	31	20.3	0.003	2.47	(1.32	4.61)	2.84	(1.39	5.77)	0.12	(0.04	0.20)		
Limited cutaneous SSc	142	22	15.5	135	25	18.5	0.502	1.20	(0.71	2.02)	1.24	(0.66	2.32)	0.03	(-0.06	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Alanine aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	22	7.6	<.001	5.50	(1.92	15.76)	5.87	(2.00	17.26)	0.06	(0.03	0.10)		
ATA status																		
Positive	177	2	1.1	173	16	9.2	<.001	8.18	(1.91	35.07)	8.92	(2.02	39.40)	0.08	(0.04	0.13)		0.320
Negative	111	2	1.8	115	6	5.2	0.165	2.90	(0.60	14.04)	3.00	(0.59	15.19)	0.03	(-0.01	0.08)		
Gender																		
Male	76	0	0.0	67	1	1.5	0.285							0.01	(-0.01	0.04)		0.648
Female	212	4	1.9	221	21	9.5	<.001	5.04	(1.76	14.43)	5.46	(1.84	16.19)	0.08	(0.03	0.12)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	4	1.7	224	15	6.7	0.009	3.83	(1.29	11.37)	4.04	(1.32	12.36)	0.05	(0.01	0.09)		0.198
>=65	59	0	0.0	64	7	10.9	0.009							0.11	(0.03	0.19)		
Race																		
White	186	4	2.2	201	17	8.5	0.006	3.93	(1.35	11.47)	4.20	(1.39	12.73)	0.06	(0.02	0.11)		0.521
Asian	81	0	0.0	62	3	4.8	0.045							0.05	(-0.01	0.10)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Region																		
Asia	71	0	0.0	59	3	5.1	0.055							0.05	(-0.01	0.11)		0.190
Europe	126	1	0.8	140	14	10.0	0.001	12.60	(1.68	94.46)	13.89	(1.80	>99.99)	0.09	(0.04	0.14)		
Canada and United States	73	2	2.7	69	4	5.8	0.365	2.12	(0.40	11.19)	2.18	(0.39	12.33)	0.03	(-0.04	0.10)		
Rest of World	18	1	5.6	20	1	5.0	0.939	0.90	(0.06	13.36)	0.89	(0.05	15.44)	-0.01	(-0.15	0.14)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	3	2.1	139	7	5.0	0.194	2.35	(0.62	8.90)	2.42	(0.61	9.56)	0.03	(-0.01	0.07)		0.097
No	148	1	0.7	149	15	10.1	<.001	14.90	(1.99	>99.99)	16.46	(2.14	>99.99)	0.09	(0.04	0.14)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	4	2.7	153	9	5.9	0.183	2.15	(0.68	6.82)	2.22	(0.67	7.37)	0.03	(-0.01	0.08)		0.023
Limited cutaneous SSc	142	0	0.0	135	13	9.6	<.001							0.10	(0.05	0.15)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	3	1.0	0.704	0.75	(0.17	3.32)	0.75	(0.17	3.37)	-0.00	(-0.02	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Aspartate aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	16	5.6	<.001	16.00	(2.14	>99.99)	16.88	(2.22	>99.99)	0.05	(0.02	0.08)		
ATA status																		
Positive	177	0	0.0	173	12	6.9	<.001							0.07	(0.03	0.11)		0.103
Negative	111	1	0.9	115	4	3.5	0.188	3.86	(0.44	34.01)	3.96	(0.44	36.03)	0.03	(-0.01	0.06)		
Gender																		
Male	76	0	0.0	67	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Female	212	1	0.5	221	16	7.2	<.001	15.35	(2.05	>99.99)	16.47	(2.16	>99.99)	0.07	(0.03	0.10)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	1	0.4	224	11	4.9	0.003	11.25	(1.46	86.38)	11.77	(1.51	91.98)	0.04	(0.02	0.07)		0.519
>=65	59	0	0.0	64	5	7.8	0.028							0.08	(0.01	0.14)		
Race																		
White	186	1	0.5	201	11	5.5	0.005	10.18	(1.33	78.08)	10.71	(1.37	83.79)	0.05	(0.02	0.08)		0.773
Asian	81	0	0.0	62	3	4.8	0.045							0.05	(-0.01	0.10)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Region																		
Asia	71	0	0.0	59	3	5.1	0.055							0.05	(-0.01	0.11)		0.195
Europe	126	0	0.0	140	10	7.1	0.002							0.07	(0.03	0.11)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	3	4.3	0.284	3.17	(0.34	29.79)	3.27	(0.33	32.24)	0.03	(-0.03	0.08)		
Rest of World	18	0	0.0	20	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	1	0.7	139	4	2.9	0.173	4.03	(0.46	35.59)	4.12	(0.45	37.32)	0.02	(-0.01	0.05)		0.109
No	148	0	0.0	149	12	8.1	<.001							0.08	(0.04	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Bleeding (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	36	12.5	288	36	12.5	1.000	1.00	(0.65	1.54)	1.00	(0.61	1.64)	0.00	(-0.05	0.05)		
ATA status																		
Positive	177	19	10.7	173	22	12.7	0.564	1.18	(0.67	2.11)	1.21	(0.63	2.33)	0.02	(-0.05	0.09)		0.370
Negative	111	17	15.3	115	14	12.2	0.493	0.79	(0.41	1.53)	0.77	(0.36	1.64)	-0.03	(-0.12	0.06)		
Gender																		
Male	76	14	18.4	67	10	14.9	0.577	0.81	(0.39	1.70)	0.78	(0.32	1.89)	-0.03	(-0.16	0.09)		0.471
Female	212	22	10.4	221	26	11.8	0.646	1.13	(0.66	1.94)	1.15	(0.63	2.10)	0.01	(-0.05	0.07)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	31	13.5	224	27	12.1	0.637	0.89	(0.55	1.44)	0.88	(0.50	1.52)	-0.01	(-0.08	0.05)		0.279
>=65	59	5	8.5	64	9	14.1	0.330	1.66	(0.59	4.67)	1.77	(0.56	5.61)	0.06	(-0.06	0.17)		
Race																		
White	186	24	12.9	201	30	14.9	0.566	1.16	(0.70	1.90)	1.18	(0.66	2.11)	0.02	(-0.05	0.09)		0.202
Asian	81	8	9.9	62	2	3.2	0.122	0.33	(0.07	1.48)	0.30	(0.06	1.49)	-0.07	(-0.14	0.01)		
Black or African American	16	4	25.0	20	3	15.0	0.451	0.60	(0.16	2.30)	0.53	(0.10	2.81)	-0.10	(-0.36	0.16)		
Region																		
Asia	71	7	9.9	59	1	1.7	0.054	0.17	(0.02	1.36)	0.16	(0.02	1.32)	-0.08	(-0.16	-0.00)		0.219
Europe	126	17	13.5	140	23	16.4	0.503	1.22	(0.68	2.17)	1.26	(0.64	2.49)	0.03	(-0.06	0.11)		
Canada and United States	73	11	15.1	69	10	14.5	0.923	0.96	(0.44	2.12)	0.96	(0.38	2.42)	-0.01	(-0.12	0.11)		
Rest of World	18	1	5.6	20	2	10.0	0.612	1.80	(0.18	18.21)	1.89	(0.16	22.79)	0.04	(-0.12	0.21)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	18	12.9	139	21	15.1	0.588	1.18	(0.66	2.11)	1.21	(0.61	2.38)	0.02	(-0.06	0.10)		0.430
No	148	18	12.2	149	15	10.1	0.566	0.83	(0.43	1.58)	0.81	(0.39	1.67)	-0.02	(-0.09	0.05)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	17	11.6	153	18	11.8	0.974	1.01	(0.54	1.88)	1.01	(0.50	2.05)	0.00	(-0.07	0.07)		0.975
Limited cutaneous SSc	142	19	13.4	135	18	13.3	0.991	1.00	(0.55	1.82)	1.00	(0.50	1.99)	-0.00	(-0.08	0.08)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Blood alkaline phosphatase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	5	1.7	0.101	5.00	(0.59	42.53)	5.07	(0.59	43.67)	0.01	(-0.00	0.03)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Cardiac failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	3	1.0	0.316	3.00	(0.31	28.67)	3.02	(0.31	29.22)	0.01	(-0.01	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	11	3.8	288	16	5.6	0.324	1.45	(0.69	3.08)	1.48	(0.68	3.25)	0.02	(-0.02	0.05)		
ATA status																		0.873
Positive	177	6	3.4	173	9	5.2	0.403	1.53	(0.56	4.22)	1.56	(0.54	4.49)	0.02	(-0.02	0.06)		
Negative	111	5	4.5	115	7	6.1	0.596	1.35	(0.44	4.13)	1.37	(0.42	4.47)	0.02	(-0.04	0.07)		
Gender																		0.119
Male	76	1	1.3	67	5	7.5	0.067	5.67	(0.68	47.33)	6.05	(0.69	53.14)	0.06	(-0.01	0.13)		
Female	212	10	4.7	221	11	5.0	0.900	1.06	(0.46	2.43)	1.06	(0.44	2.55)	0.00	(-0.04	0.04)		
Age (<65 / >=65)																		0.944
<65	229	9	3.9	224	13	5.8	0.354	1.48	(0.64	3.39)	1.51	(0.63	3.60)	0.02	(-0.02	0.06)		
>=65	59	2	3.4	64	3	4.7	0.716	1.38	(0.24	7.99)	1.40	(0.23	8.70)	0.01	(-0.06	0.08)		
Race																		0.900
White	186	6	3.2	201	10	5.0	0.388	1.54	(0.57	4.16)	1.57	(0.56	4.41)	0.02	(-0.02	0.06)		
Asian	81	4	4.9	62	4	6.5	0.696	1.31	(0.34	5.02)	1.33	(0.32	5.53)	0.02	(-0.06	0.09)		
Black or African American	16	1	6.3	20	1	5.0	0.871	0.80	(0.05	11.82)	0.79	(0.05	13.69)	-0.01	(-0.16	0.14)		
Region																		0.427
Asia	71	4	5.6	59	4	6.8	0.787	1.20	(0.31	4.61)	1.22	(0.29	5.10)	0.01	(-0.07	0.10)		
Europe	126	5	4.0	140	8	5.7	0.510	1.44	(0.48	4.29)	1.47	(0.47	4.61)	0.02	(-0.03	0.07)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	4	5.8	0.153	4.23	(0.48	36.93)	4.43	(0.48	40.67)	0.04	(-0.02	0.11)		
Rest of World	18	1	5.6	20	0	0.0	0.285	0.00			0.00			-0.06	(-0.16	0.05)		
Mycophenolate use at baseline																		0.465
Yes	140	4	2.9	139	8	5.8	0.233	2.01	(0.62	6.54)	2.08	(0.61	7.06)	0.03	(-0.02	0.08)		
No	148	7	4.7	149	8	5.4	0.801	1.14	(0.42	3.05)	1.14	(0.40	3.24)	0.01	(-0.04	0.06)		
SSc subtype																		0.667
Diffuse cutaneous SSc	146	3	2.1	153	6	3.9	0.345	1.91	(0.49	7.49)	1.95	(0.48	7.93)	0.02	(-0.02	0.06)		
Limited cutaneous SSc	142	8	5.6	135	10	7.4	0.549	1.31	(0.53	3.23)	1.34	(0.51	3.50)	0.02	(-0.04	0.08)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: DVT (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317										0.00	(-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Decreased appetite (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	14	4.9	288	28	9.7	0.025	2.00	(1.08	3.72)	2.11	(1.09	4.09)	0.05	(0.01	0.09)		
ATA status																		0.790
Positive	177	6	3.4	173	13	7.5	0.089	2.22	(0.86	5.70)	2.32	(0.86	6.24)	0.04	(-0.01	0.09)		
Negative	111	8	7.2	115	15	13.0	0.147	1.81	(0.80	4.10)	1.93	(0.78	4.76)	0.06	(-0.02	0.14)		
Gender																		0.316
Male	76	3	3.9	67	9	13.4	0.041	3.40	(0.96	12.05)	3.78	(0.98	14.58)	0.09	(0.00	0.19)		
Female	212	11	5.2	221	19	8.6	0.163	1.66	(0.81	3.40)	1.72	(0.80	3.70)	0.03	(-0.01	0.08)		
Age (<65 / >=65)																		0.179
<65	229	11	4.8	224	16	7.1	0.293	1.49	(0.71	3.13)	1.52	(0.69	3.36)	0.02	(-0.02	0.07)		
>=65	59	3	5.1	64	12	18.8	0.021	3.69	(1.09	12.42)	4.31	(1.15	16.13)	0.14	(0.03	0.25)		
Race																		0.224
White	186	10	5.4	201	18	9.0	0.175	1.67	(0.79	3.52)	1.73	(0.78	3.85)	0.04	(-0.02	0.09)		
Asian	81	2	2.5	62	9	14.5	0.007	5.88	(1.32	26.24)	6.71	(1.39	32.28)	0.12	(-0.03	0.21)		
Black or African American	16	1	6.3	20	1	5.0	0.871	0.80	(0.05	11.82)	0.79	(0.05	13.69)	-0.01	(-0.16	0.14)		
Region																		0.256
Asia	71	1	1.4	59	8	13.6	0.007	9.63	(1.24	74.78)	10.98	(1.33	90.56)	0.12	(0.03	0.21)		
Europe	126	8	6.3	140	11	7.9	0.633	1.24	(0.51	2.98)	1.26	(0.49	3.23)	0.02	(-0.05	0.08)		
Canada and United States	73	4	5.5	69	7	10.1	0.299	1.85	(0.57	6.05)	1.95	(0.54	6.97)	0.05	(-0.04	0.13)		
Rest of World	18	1	5.6	20	2	10.0	0.612	1.80	(0.18	18.21)	1.89	(0.16	22.79)	0.04	(-0.12	0.21)		
Mycophenolate use at baseline																		0.118
Yes	140	11	7.9	139	15	10.8	0.399	1.37	(0.65	2.88)	1.42	(0.63	3.21)	0.03	(-0.04	0.10)		
No	148	3	2.0	149	13	8.7	0.011	4.30	(1.25	14.79)	4.62	(1.29	16.57)	0.07	(0.02	0.12)		
SSc subtype																		0.960
Diffuse cutaneous SSc	146	6	4.1	153	13	8.5	0.120	2.07	(0.81	5.29)	2.17	(0.80	5.86)	0.04	(-0.01	0.10)		
Limited cutaneous SSc	142	8	5.6	135	15	11.1	0.099	1.97	(0.86	4.50)	2.09	(0.86	5.11)	0.05	(-0.01	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Depression (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	9	3.1	288	4	1.4	0.161	0.44	(0.14	1.43)	0.44	(0.13	1.43)	-0.02	(-0.04	0.01)		
Age (<65 / >=65)																		0.972
<65	229	7	3.1	224	3	1.3	0.214	0.44	(0.11	1.67)	0.43	(0.11	1.69)	-0.02	(-0.04	0.01)		
>=65	59	2	3.4	64	1	1.6	0.512	0.46	(0.04	4.95)	0.45	(0.04	5.12)	-0.02	(-0.07	0.04)		
Race																		0.423
White	186	7	3.8	201	4	2.0	0.294	0.53	(0.16	1.78)	0.52	(0.15	1.80)	-0.02	(-0.05	0.02)		
Asian	81	0	0.0	62	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Black or African American	16	1	6.3	20	0	0.0	0.257	0.00			0.00			-0.06	(-0.18	0.06)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Diarrhoea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	94	32.6	288	220	76.4	<.001	2.34	(1.96	2.80)	6.68	(4.63	9.64)	0.44	(0.36	0.51)		
ATA status																		0.529
Positive	177	60	33.9	173	131	75.7	<.001	2.23	(1.79	2.79)	6.08	(3.81	9.70)	0.42	(0.32	0.51)		
Negative	111	34	30.6	115	89	77.4	<.001	2.53	(1.88	3.40)	7.75	(4.28	14.05)	0.47	(0.35	0.58)		
Gender																		0.618
Male	76	26	34.2	67	54	80.6	<.001	2.36	(1.69	3.29)	7.99	(3.70	17.23)	0.46	(0.32	0.61)		
Female	212	68	32.1	221	166	75.1	<.001	2.34	(1.90	2.89)	6.39	(4.20	9.72)	0.43	(0.35	0.52)		
Age (<65 / >=65)																		0.320
<65	229	77	33.6	224	169	75.4	<.001	2.24	(1.84	2.73)	6.07	(4.03	9.14)	0.42	(0.34	0.50)		
>=65	59	17	28.8	64	51	79.7	<.001	2.77	(1.82	4.21)	9.69	(4.23	22.22)	0.51	(0.36	0.66)		
Race																		0.095
White	186	65	34.9	201	148	73.6	<.001	2.11	(1.70	2.61)	5.20	(3.36	8.03)	0.39	(0.30	0.48)		
Asian	81	23	28.4	62	50	80.6	<.001	2.84	(1.97	4.10)	10.51	(4.75	23.24)	0.52	(0.38	0.66)		
Black or African American	16	3	18.8	20	17	85.0	<.001	4.53	(1.61	12.78)	24.56	(4.24	>99.99)	0.66	(0.42	0.91)		
Region																		0.049
Asia	71	22	31.0	59	48	81.4	<.001	2.63	(1.82	3.79)	9.72	(4.25	22.20)	0.50	(0.36	0.65)		
Europe	126	40	31.7	140	95	67.9	<.001	2.14	(1.62	2.83)	4.54	(2.71	7.61)	0.36	(0.25	0.47)		
Canada and United States	73	28	38.4	69	64	92.8	<.001	2.42	(1.79	3.26)	20.57	(7.38	57.34)	0.54	(0.42	0.67)		
Rest of World	18	4	22.2	20	13	65.0	0.008	2.93	(1.16	7.36)	6.50	(1.54	27.49)	0.43	(0.14	0.71)		
Mycophenolate use at baseline																		0.697
Yes	140	49	35.0	139	107	77.0	<.001	2.20	(1.72	2.81)	6.21	(3.67	10.51)	0.42	(0.31	0.53)		
No	148	45	30.4	149	113	75.8	<.001	2.49	(1.92	3.24)	7.18	(4.30	12.00)	0.45	(0.35	0.56)		
SSc subtype																		0.565
Diffuse cutaneous SSc	146	50	34.2	153	116	75.8	<.001	2.21	(1.74	2.82)	6.02	(3.64	9.96)	0.42	(0.31	0.52)		
Limited cutaneous SSc	142	44	31.0	135	104	77.0	<.001	2.49	(1.91	3.23)	7.47	(4.37	12.77)	0.46	(0.36	0.56)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r312-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Drug-induced liver injury (DILI) (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Gamma-glutamyltransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	19	6.6	0.001	4.75	(1.64	13.79)	5.01	(1.68	14.93)	0.05	(0.02	0.08)		
ATA status																		0.196
Positive	177	2	1.1	173	15	8.7	0.001	7.67	(1.78	33.06)	8.31	(1.87	36.90)	0.08	(0.03	0.12)		
Negative	111	2	1.8	115	4	3.5	0.433	1.93	(0.36	10.33)	1.96	(0.35	10.94)	0.02	(-0.02	0.06)		
Gender																		0.239
Male	76	1	1.3	67	1	1.5	0.928	1.13	(0.07	17.78)	1.14	(0.07	18.53)	0.00	(-0.04	0.04)		
Female	212	3	1.4	221	18	8.1	0.001	5.76	(1.72	19.26)	6.18	(1.79	21.29)	0.07	(0.03	0.11)		
Age (<65 / >=65)																		0.372
<65	229	3	1.3	224	17	7.6	0.001	5.79	(1.72	19.49)	6.19	(1.79	21.42)	0.06	(0.03	0.10)		
>=65	59	1	1.7	64	2	3.1	0.607	1.84	(0.17	19.81)	1.87	(0.17	21.19)	0.01	(-0.04	0.07)		
Race																		0.819
White	186	3	1.6	201	14	7.0	0.010	4.32	(1.26	14.79)	4.57	(1.29	16.16)	0.05	(0.01	0.09)		
Asian	81	1	1.2	62	3	4.8	0.195	3.92	(0.42	36.77)	4.07	(0.41	40.09)	0.04	(-0.02	0.09)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Region																		0.917
Asia	71	1	1.4	59	3	5.1	0.227	3.61	(0.39	33.80)	3.75	(0.38	37.04)	0.04	(-0.03	0.10)		
Europe	126	2	1.6	140	9	6.4	0.048	4.05	(0.89	18.39)	4.26	(0.90	20.10)	0.05	(0.00	0.09)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	5	7.2	0.082	5.29	(0.63	44.14)	5.63	(0.64	49.43)	0.06	(-0.01	0.13)		
Rest of World	18	0	0.0	20	2	10.0	0.168							0.10	(-0.03	0.23)		
Mycophenolate use at baseline																		0.906
Yes	140	2	1.4	139	10	7.2	0.018	5.04	(1.12	22.57)	5.35	(1.15	24.88)	0.06	(0.01	0.10)		
No	148	2	1.4	149	9	6.0	0.032	4.47	(0.98	20.34)	4.69	(1.00	22.10)	0.05	(0.00	0.09)		
SSc subtype																		0.270
Diffuse cutaneous SSc	146	3	2.1	153	9	5.9	0.092	2.86	(0.79	10.37)	2.98	(0.79	11.23)	0.04	(-0.01	0.08)		
Limited cutaneous SSc	142	1	0.7	135	10	7.4	0.004	10.52	(1.36	81.06)	11.28	(1.42	89.36)	0.07	(0.02	0.11)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Gastrointestinal perforation (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	0	0.0	0.317	0.00				0.00						-0.00 (-0.01 0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	2	0.7	0.157											0.01	(-0.00 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	16	5.6	288	56	19.4	<.001	3.50	(2.06	5.95)	4.10	(2.29	7.35)	0.14	(0.09	0.19)		
ATA status																		0.283
Positive	177	11	6.2	173	30	17.3	0.001	2.79	(1.44	5.39)	3.17	(1.53	6.54)	0.11	(0.04	0.18)		
Negative	111	5	4.5	115	26	22.6	<.001	5.02	(2.00	12.61)	6.19	(2.28	16.80)	0.18	(0.10	0.27)		
Gender																		0.905
Male	76	3	3.9	67	9	13.4	0.041	3.40	(0.96	12.05)	3.78	(0.98	14.58)	0.09	(0.00	0.19)		
Female	212	13	6.1	221	47	21.3	<.001	3.47	(1.93	6.22)	4.13	(2.17	7.90)	0.15	(0.09	0.21)		
Age (<65 / >=65)																		0.049
<65	229	15	6.6	224	39	17.4	<.001	2.66	(1.51	4.68)	3.01	(1.61	5.63)	0.11	(0.05	0.17)		
>=65	59	1	1.7	64	17	26.6	<.001	15.67	(2.15	>99.99)	20.98	(2.69	>99.99)	0.25	(0.14	0.36)		
Race																		0.096
White	186	11	5.9	201	29	14.4	0.006	2.44	(1.25	4.74)	2.68	(1.30	5.54)	0.09	(0.03	0.14)		
Asian	81	5	6.2	62	24	38.7	<.001	6.27	(2.54	15.50)	9.60	(3.40	27.14)	0.33	(0.19	0.46)		
Black or African American	16	0	0.0	20	3	15.0	0.106							0.15	(-0.01	0.31)		
Region																		0.012
Asia	71	5	7.0	59	24	40.7	<.001	5.78	(2.35	14.20)	9.05	(3.18	25.79)	0.34	(0.20	0.48)		
Europe	126	5	4.0	140	22	15.7	0.002	3.96	(1.55	10.14)	4.51	(1.65	12.31)	0.12	(0.05	0.19)		
Canada and United States	73	2	2.7	69	8	11.6	0.039	4.23	(0.93	19.24)	4.66	(0.95	22.76)	0.09	(0.00	0.17)		
Rest of World	18	4	22.2	20	2	10.0	0.302	0.45	(0.09	2.17)	0.39	(0.06	2.44)	-0.12	(-0.35	0.11)		
Mycophenolate use at baseline																		0.568
Yes	140	6	4.3	139	18	12.9	0.010	3.02	(1.24	7.38)	3.32	(1.28	8.64)	0.09	(0.02	0.15)		
No	148	10	6.8	149	38	25.5	<.001	3.77	(1.95	7.29)	4.72	(2.25	9.90)	0.19	(0.11	0.27)		
SSc subtype																		0.004
Diffuse cutaneous SSc	146	12	8.2	153	22	14.4	0.094	1.75	(0.90	3.40)	1.88	(0.89	3.94)	0.06	(-0.01	0.13)		
Limited cutaneous SSc	142	4	2.8	135	34	25.2	<.001	8.94	(3.26	24.52)	11.61	(3.99	33.77)	0.22	(0.15	0.30)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hepatic enzyme increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	11	3.8	288	40	13.9	<.001	3.64	(1.90	6.94)	4.06	(2.04	8.09)	0.10	(0.06	0.15)		
ATA status																		0.976
Positive	177	7	4.0	173	25	14.5	<.001	3.65	(1.62	8.23)	4.10	(1.72	9.76)	0.10	(0.05	0.16)		
Negative	111	4	3.6	115	15	13.0	0.011	3.62	(1.24	10.57)	4.01	(1.29	12.50)	0.09	(0.02	0.17)		
Gender																		0.286
Male	76	3	3.9	67	5	7.5	0.361	1.89	(0.47	7.61)	1.96	(0.45	8.54)	0.04	(-0.04	0.11)		
Female	212	8	3.8	221	35	15.8	<.001	4.20	(1.99	8.84)	4.80	(2.17	10.61)	0.12	(0.07	0.18)		
Age (<65 / >=65)																		0.288
<65	229	10	4.4	224	30	13.4	<.001	3.07	(1.54	6.12)	3.39	(1.61	7.11)	0.09	(0.04	0.14)		
>=65	59	1	1.7	64	10	15.6	0.007	9.22	(1.22	69.84)	10.74	(1.33	86.73)	0.14	(0.04	0.23)		
Race																		0.698
White	186	7	3.8	201	27	13.4	<.001	3.57	(1.59	8.00)	3.97	(1.68	9.35)	0.10	(0.04	0.15)		
Asian	81	4	4.9	62	10	16.1	0.026	3.27	(1.07	9.92)	3.70	(1.10	12.44)	0.11	(0.01	0.21)		
Black or African American	16	0	0.0	20	3	15.0	0.106							0.15	(-0.01	0.31)		
Region																		0.341
Asia	71	4	5.6	59	10	16.9	0.038	3.01	(0.99	9.10)	3.42	(1.01	11.54)	0.11	(0.00	0.22)		
Europe	126	3	2.4	140	21	15.0	<.001	6.30	(1.93	20.62)	7.24	(2.10	24.89)	0.13	(0.06	0.19)		
Canada and United States	73	2	2.7	69	7	10.1	0.070	3.70	(0.80	17.21)	4.01	(0.80	20.01)	0.07	(-0.01	0.15)		
Rest of World	18	2	11.1	20	2	10.0	0.911	0.90	(0.14	5.74)	0.89	(0.11	7.06)	-0.01	(-0.21	0.18)		
Mycophenolate use at baseline																		0.853
Yes	140	4	2.9	139	16	11.5	0.005	4.03	(1.38	11.75)	4.42	(1.44	13.59)	0.09	(0.03	0.15)		
No	148	7	4.7	149	24	16.1	0.001	3.41	(1.51	7.66)	3.87	(1.61	9.28)	0.11	(0.05	0.18)		
SSc subtype																		0.067
Diffuse cutaneous SSc	146	8	5.5	153	18	11.8	0.054	2.15	(0.96	4.78)	2.30	(0.97	5.47)	0.06	(-0.00	0.13)		
Limited cutaneous SSc	142	3	2.1	135	22	16.3	<.001	7.71	(2.36	25.18)	9.02	(2.63	30.91)	0.14	(0.08	0.21)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hepatic failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	3	1.0	288	12	4.2	0.019	4.00	(1.14	14.03)	4.13	(1.15	14.80)	0.03	(0.01	0.06)		
Gender																		
Male	76	0	0.0	67	2	3.0	0.129							0.03	(-0.01	0.07)		0.414
Female	212	3	1.4	221	10	4.5	0.058	3.20	(0.89	11.46)	3.30	(0.90	12.17)	0.03	(-0.00	0.06)		
Race																		
White	186	2	1.1	201	2	1.0	0.938	0.93	(0.13	6.50)	0.92	(0.13	6.63)	-0.00	(-0.02	0.02)		0.032
Asian	81	1	1.2	62	10	16.1	<.001	13.06	(1.72	>99.99)	15.38	(1.91	>99.99)	0.15	(0.05	0.24)		
Black or African American	16	0	0.0	20	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Region																		
Asia	71	1	1.4	59	10	16.9	0.002	12.03	(1.59	91.30)	14.29	(1.77	>99.99)	0.16	(0.06	0.25)		0.010
Europe	126	0	0.0	140	1	0.7	0.342							0.01	(-0.01	0.02)		
Canada and United States	73	0	0.0	69	1	1.4	0.302							0.01	(-0.01	0.04)		
Rest of World	18	2	11.1	20	0	0.0	0.126	0.00			0.00			-0.11	(-0.26	0.03)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	1	0.7	139	1	0.7	0.996	1.01	(0.06	15.94)	1.01	(0.06	16.27)	0.00	(-0.02	0.02)		0.244
No	148	2	1.4	149	11	7.4	0.011	5.46	(1.23	24.22)	5.82	(1.27	26.73)	0.06	(0.01	0.11)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	3	2.1	153	1	0.7	0.292	0.32	(0.03	3.02)	0.31	(0.03	3.05)	-0.01	(-0.04	0.01)		<.001
Limited cutaneous SSc	142	0	0.0	135	11	8.1	<.001							0.08	(0.04	0.13)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hypertension (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	7	2.4	288	16	5.6	0.055	2.29	(0.95	5.47)	2.36	(0.96	5.83)	0.03	(-0.00	0.06)		
ATA status																		0.395
Positive	177	4	2.3	173	6	3.5	0.498	1.53	(0.44	5.34)	1.55	(0.43	5.60)	0.01	(-0.02	0.05)		
Negative	111	3	2.7	115	10	8.7	0.053	3.22	(0.91	11.38)	3.43	(0.92	12.81)	0.06	(0.00	0.12)		
Gender																		0.696
Male	76	1	1.3	67	3	4.5	0.253	3.40	(0.36	31.94)	3.52	(0.36	34.63)	0.03	(-0.02	0.09)		
Female	212	6	2.8	221	13	5.9	0.121	2.08	(0.80	5.37)	2.15	(0.80	5.75)	0.03	(-0.01	0.07)		
Age (<65 / >=65)																		0.621
<65	229	6	2.6	224	12	5.4	0.136	2.04	(0.78	5.35)	2.10	(0.78	5.71)	0.03	(-0.01	0.06)		
>=65	59	1	1.7	64	4	6.3	0.201	3.69	(0.42	32.06)	3.87	(0.42	35.63)	0.05	(-0.02	0.11)		
Race																		0.630
White	186	5	2.7	201	10	5.0	0.244	1.85	(0.64	5.31)	1.90	(0.64	5.65)	0.02	(-0.02	0.06)		
Asian	81	2	2.5	62	4	6.5	0.239	2.61	(0.49	13.81)	2.72	(0.48	15.38)	0.04	(-0.03	0.11)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Region																		0.408
Asia	71	1	1.4	59	4	6.8	0.113	4.81	(0.55	41.90)	5.09	(0.55	46.85)	0.05	(-0.02	0.12)		
Europe	126	3	2.4	140	10	7.1	0.072	3.00	(0.84	10.66)	3.15	(0.85	11.73)	0.05	(-0.00	0.10)		
Canada and United States	73	2	2.7	69	1	1.4	0.593	0.53	(0.05	5.70)	0.52	(0.05	5.89)	-0.01	(-0.06	0.03)		
Rest of World	18	1	5.6	20	1	5.0	0.939	0.90	(0.06	13.36)	0.89	(0.05	15.44)	-0.01	(-0.15	0.14)		
Mycophenolate use at baseline																		0.807
Yes	140	3	2.1	139	6	4.3	0.304	2.01	(0.51	7.89)	2.06	(0.50	8.41)	0.02	(-0.02	0.06)		
No	148	4	2.7	149	10	6.7	0.103	2.48	(0.80	7.74)	2.59	(0.79	8.45)	0.04	(-0.01	0.09)		
SSc subtype																		0.497
Diffuse cutaneous SSc	146	3	2.1	153	5	3.3	0.516	1.59	(0.39	6.54)	1.61	(0.38	6.86)	0.01	(-0.02	0.05)		
Limited cutaneous SSc	142	4	2.8	135	11	8.1	0.050	2.89	(0.94	8.86)	3.06	(0.95	9.86)	0.05	(-0.00	0.11)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r312-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: MACE

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	8	2.8	288	5	1.7	0.400	0.63	(0.21	1.89)	0.62	(0.20	1.91)	-0.01	(-0.03	0.01)		
Gender																		0.931
Male	76	2	2.6	67	1	1.5	0.635	0.57	(0.05	6.12)	0.56	(0.05	6.33)	-0.01	(-0.06	0.03)		
Female	212	6	2.8	221	4	1.8	0.480	0.64	(0.18	2.23)	0.63	(0.18	2.27)	-0.01	(-0.04	0.02)		
Age (<65 / >=65)																		0.774
<65	229	6	2.6	224	4	1.8	0.546	0.68	(0.19	2.38)	0.68	(0.19	2.43)	-0.01	(-0.04	0.02)		
>=65	59	2	3.4	64	1	1.6	0.512	0.46	(0.04	4.95)	0.45	(0.04	5.12)	-0.02	(-0.07	0.04)		
Region																		0.932
Asia	71	0	0.0	59	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Europe	126	6	4.8	140	4	2.9	0.415	0.60	(0.17	2.08)	0.59	(0.16	2.13)	-0.02	(-0.07	0.03)		
Canada and United States	73	2	2.7	69	1	1.4	0.593	0.53	(0.05	5.70)	0.52	(0.05	5.89)	-0.01	(-0.06	0.03)		
Rest of World	18	0	0.0	20	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Myocardial infarction (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	0	0.0	0.045	0.00				0.00						-0.01 (-0.03 -0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Nausea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	41	14.2	288	96	33.3	<.001	2.34	(1.69	3.25)	3.01	(2.00	4.55)	0.19	(0.12	0.26)		
ATA status																		0.374
Positive	177	28	15.8	173	57	32.9	<.001	2.08	(1.39	3.11)	2.61	(1.57	4.37)	0.17	(0.08	0.26)		
Negative	111	13	11.7	115	39	33.9	<.001	2.90	(1.64	5.13)	3.87	(1.93	7.76)	0.22	(0.12	0.33)		
Gender																		0.257
Male	76	10	13.2	67	15	22.4	0.147	1.70	(0.82	3.53)	1.90	(0.79	4.58)	0.09	(-0.03	0.22)		
Female	212	31	14.6	221	81	36.7	<.001	2.51	(1.73	3.62)	3.38	(2.11	5.40)	0.22	(0.14	0.30)		
Age (<65 / >=65)																		0.342
<65	229	35	15.3	224	74	33.0	<.001	2.16	(1.51	3.09)	2.73	(1.73	4.31)	0.18	(0.10	0.25)		
>=65	59	6	10.2	64	22	34.4	0.001	3.38	(1.47	7.76)	4.63	(1.72	12.44)	0.24	(0.10	0.38)		
Race																		0.920
White	186	31	16.7	201	77	38.3	<.001	2.30	(1.59	3.31)	3.10	(1.92	5.01)	0.22	(0.13	0.30)		
Asian	81	7	8.6	62	14	22.6	0.020	2.61	(1.12	6.08)	3.08	(1.16	8.19)	0.14	(0.02	0.26)		
Black or African American	16	1	6.3	20	5	25.0	0.134	4.00	(0.52	30.88)	5.00	(0.52	48.07)	0.19	(-0.04	0.41)		
Region																		0.577
Asia	71	5	7.0	59	12	20.3	0.025	2.89	(1.08	7.73)	3.37	(1.11	10.21)	0.13	(0.01	0.25)		
Europe	126	18	14.3	140	52	37.1	<.001	2.60	(1.61	4.20)	3.55	(1.94	6.50)	0.23	(0.13	0.33)		
Canada and United States	73	14	19.2	69	27	39.1	0.009	2.04	(1.17	3.56)	2.71	(1.27	5.78)	0.20	(0.05	0.35)		
Rest of World	18	4	22.2	20	5	25.0	0.841	1.13	(0.36	3.55)	1.17	(0.26	5.24)	0.03	(-0.24	0.30)		
Mycophenolate use at baseline																		0.238
Yes	140	23	16.4	139	44	31.7	0.003	1.93	(1.23	3.01)	2.36	(1.33	4.18)	0.15	(0.05	0.25)		
No	148	18	12.2	149	52	34.9	<.001	2.87	(1.77	4.66)	3.87	(2.13	7.03)	0.23	(0.13	0.32)		
SSc subtype																		0.721
Diffuse cutaneous SSc	146	21	14.4	153	49	32.0	<.001	2.23	(1.41	3.52)	2.80	(1.58	4.98)	0.18	(0.08	0.27)		
Limited cutaneous SSc	142	20	14.1	135	47	34.8	<.001	2.47	(1.55	3.94)	3.26	(1.80	5.88)	0.21	(0.11	0.31)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Neutropenia (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	6	2.1	288	4	1.4	0.523	0.67	(0.19	2.34)	0.66	(0.18	2.37)	-0.01	(-0.03	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Pancreatitis (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Proteinuria (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	2	0.7	288	3	1.0	0.653	1.50	(0.25	8.91)	1.51	(0.25	9.08)	0.00	(-0.01	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Pruritus (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	5	1.7	288	8	2.8	0.400	1.60	(0.53	4.83)	1.62	(0.52	5.00)	0.01	(-0.01	0.03)		
Gender																		
Male	76	1	1.3	67	1	1.5	0.928	1.13	(0.07	17.78)	1.14	(0.07	18.53)	0.00	(-0.04	0.04)		0.795
Female	212	4	1.9	221	7	3.2	0.397	1.68	(0.50	5.65)	1.70	(0.49	5.90)	0.01	(-0.02	0.04)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	2	0.9	224	8	3.6	0.051	4.09	(0.88	19.05)	4.20	(0.88	20.02)	0.03	(-0.00	0.05)		0.009
>=65	59	3	5.1	64	0	0.0	0.068	0.00			0.00			-0.05	(-0.11	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Pulmonary embolism (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	2	0.7	288	0	0.0	0.157	0.00				0.00					-0.01	(-0.02 0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: QT prolongation (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	0	0.0	288	3	1.0	0.082										0.01	(-0.00 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Rash (BICMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	12	4.2	288	13	4.5	0.838	1.08	(0.50	2.33)	1.09	(0.49	2.43)	0.00	(-0.03	0.04)		
ATA status																		0.810
Positive	177	7	4.0	173	8	4.6	0.757	1.17	(0.43	3.15)	1.18	(0.42	3.32)	0.01	(-0.04	0.05)		
Negative	111	5	4.5	115	5	4.3	0.954	0.97	(0.29	3.24)	0.96	(0.27	3.42)	-0.00	(-0.06	0.05)		
Gender																		0.305
Male	76	2	2.6	67	4	6.0	0.320	2.27	(0.43	11.99)	2.35	(0.42	13.26)	0.03	(-0.03	0.10)		
Female	212	10	4.7	221	9	4.1	0.743	0.86	(0.36	2.08)	0.86	(0.34	2.15)	-0.01	(-0.05	0.03)		
Age (<65 / >=65)																		0.852
<65	229	10	4.4	224	11	4.9	0.783	1.12	(0.49	2.60)	1.13	(0.47	2.72)	0.01	(-0.03	0.04)		
>=65	59	2	3.4	64	2	3.1	0.934	0.92	(0.13	6.34)	0.92	(0.13	6.74)	-0.00	(-0.07	0.06)		
Race																		0.736
White	186	9	4.8	201	9	4.5	0.866	0.93	(0.38	2.28)	0.92	(0.36	2.37)	-0.00	(-0.05	0.04)		
Asian	81	2	2.5	62	3	4.8	0.445	1.96	(0.34	11.37)	2.01	(0.33	12.40)	0.02	(-0.04	0.09)		
Black or African American	16	1	6.3	20	1	5.0	0.871	0.80	(0.05	11.82)	0.79	(0.05	13.69)	-0.01	(-0.16	0.14)		
Region																		0.653
Asia	71	2	2.8	59	3	5.1	0.503	1.81	(0.31	10.45)	1.85	(0.30	11.45)	0.02	(-0.05	0.09)		
Europe	126	7	5.6	140	6	4.3	0.631	0.77	(0.27	2.23)	0.76	(0.25	2.33)	-0.01	(-0.06	0.04)		
Canada and United States	73	3	4.1	69	4	5.8	0.642	1.41	(0.33	6.08)	1.44	(0.31	6.66)	0.02	(-0.05	0.09)		
Rest of World	18	0	0.0	20	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Mycophenolate use at baseline																		0.546
Yes	140	7	5.0	139	6	4.3	0.787	0.86	(0.30	2.50)	0.86	(0.28	2.62)	-0.01	(-0.06	0.04)		
No	148	5	3.4	149	7	4.7	0.564	1.39	(0.45	4.28)	1.41	(0.44	4.55)	0.01	(-0.03	0.06)		
SSc subtype																		0.378
Diffuse cutaneous SSc	146	6	4.1	153	9	5.9	0.483	1.43	(0.52	3.92)	1.46	(0.51	4.20)	0.02	(-0.03	0.07)		
Limited cutaneous SSc	142	6	4.2	135	4	3.0	0.573	0.70	(0.20	2.43)	0.69	(0.19	2.51)	-0.01	(-0.06	0.03)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Renal failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	3	1.0	288	4	1.4	0.704	1.33	(0.30	5.90)	1.34	(0.30	6.03)	0.00	(-0.01	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke haemorrhagic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	0	0.0	288	3	1.0	0.082										0.01	(-0.00 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	2	0.7	288	3	1.0	0.653	1.50	(0.25	8.91)	1.51	(0.25	9.08)	0.00	(-0.01	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	2	0.7	288	1	0.3	0.563	0.50	(0.05	5.48)	0.50	(0.04	5.53)	-0.00	(-0.02	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Thrombocytopenia (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	2	0.7	0.563	2.00	(0.18	21.93)	2.01	(0.18	22.26)	0.00	(-0.01	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Urinary tract infection (BicMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	43	14.9	288	55	19.1	0.183	1.28	(0.89	1.84)	1.34	(0.87	2.08)	0.04	(-0.02	0.10)		
ATA status																		0.921
Positive	177	26	14.7	173	33	19.1	0.273	1.30	(0.81	2.08)	1.37	(0.78	2.40)	0.04	(-0.03	0.12)		
Negative	111	17	15.3	115	22	19.1	0.448	1.25	(0.70	2.22)	1.31	(0.65	2.62)	0.04	(-0.06	0.14)		
Gender																		0.034
Male	76	2	2.6	67	9	13.4	0.016	5.10	(1.14	22.80)	5.74	(1.19	27.60)	0.11	(0.02	0.20)		
Female	212	41	19.3	221	46	20.8	0.702	1.08	(0.74	1.57)	1.10	(0.68	1.76)	0.01	(-0.06	0.09)		
Age (<65 / >=65)																		0.604
<65	229	31	13.5	224	41	18.3	0.165	1.35	(0.88	2.08)	1.43	(0.86	2.38)	0.05	(-0.02	0.11)		
>=65	59	12	20.3	64	14	21.9	0.835	1.08	(0.54	2.13)	1.10	(0.46	2.61)	0.02	(-0.13	0.16)		
Race																		0.745
White	186	36	19.4	201	44	21.9	0.538	1.13	(0.76	1.68)	1.17	(0.71	1.91)	0.03	(-0.06	0.11)		
Asian	81	5	6.2	62	4	6.5	0.946	1.05	(0.29	3.73)	1.05	(0.27	4.08)	0.00	(-0.08	0.08)		
Black or African American	16	2	12.5	20	5	25.0	0.346	2.00	(0.45	8.98)	2.33	(0.39	14.04)	0.13	(-0.12	0.37)		
Region																		0.733
Asia	71	4	5.6	59	4	6.8	0.787	1.20	(0.31	4.61)	1.22	(0.29	5.10)	0.01	(-0.07	0.10)		
Europe	126	25	19.8	140	29	20.7	0.860	1.04	(0.65	1.68)	1.06	(0.58	1.92)	0.01	(-0.09	0.11)		
Canada and United States	73	12	16.4	69	18	26.1	0.159	1.59	(0.83	3.05)	1.79	(0.79	4.07)	0.10	(-0.04	0.23)		
Rest of World	18	2	11.1	20	4	20.0	0.453	1.80	(0.37	8.68)	2.00	(0.32	12.51)	0.09	(-0.14	0.32)		
Mycophenolate use at baseline																		0.090
Yes	140	21	15.0	139	35	25.2	0.034	1.68	(1.03	2.73)	1.91	(1.04	3.48)	0.10	(0.01	0.20)		
No	148	22	14.9	149	20	13.4	0.721	0.90	(0.52	1.58)	0.89	(0.46	1.71)	-0.01	(-0.09	0.06)		
SSc subtype																		0.336
Diffuse cutaneous SSc	146	21	14.4	153	33	21.6	0.106	1.50	(0.91	2.47)	1.64	(0.90	2.99)	0.07	(-0.01	0.16)		
Limited cutaneous SSc	142	22	15.5	135	22	16.3	0.855	1.05	(0.61	1.81)	1.06	(0.56	2.02)	0.01	(-0.08	0.09)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Venous thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	4	1.4	1.000	1.00	(0.25	3.96)	1.00	(0.25	4.04)	0.00	(-0.02	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Vomiting (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	33	11.5	288	78	27.1	<.001	2.36	(1.63	3.43)	2.87	(1.84	4.48)	0.16	(0.09	0.22)		
ATA status																		0.197
Positive	177	23	13.0	173	44	25.4	0.003	1.96	(1.24	3.10)	2.28	(1.31	3.98)	0.12	(0.04	0.21)		
Negative	111	10	9.0	115	34	29.6	<.001	3.28	(1.70	6.32)	4.24	(1.98	9.09)	0.21	(0.11	0.30)		
Gender																		0.026
Male	76	11	14.5	67	11	16.4	0.748	1.13	(0.53	2.45)	1.16	(0.47	2.88)	0.02	(-0.10	0.14)		
Female	212	22	10.4	221	67	30.3	<.001	2.92	(1.88	4.55)	3.76	(2.22	6.36)	0.20	(0.13	0.27)		
Age (<65 / >=65)																		0.833
<65	229	26	11.4	224	59	26.3	<.001	2.32	(1.52	3.54)	2.79	(1.68	4.63)	0.15	(0.08	0.22)		
>=65	59	7	11.9	64	19	29.7	0.016	2.50	(1.13	5.52)	3.14	(1.21	8.14)	0.18	(0.04	0.32)		
Race																		0.203
White	186	25	13.4	201	57	28.4	<.001	2.11	(1.38	3.23)	2.55	(1.51	4.29)	0.15	(0.07	0.23)		
Asian	81	6	7.4	62	14	22.6	0.010	3.05	(1.24	7.48)	3.65	(1.31	10.14)	0.15	(0.03	0.27)		
Black or African American	16	0	0.0	20	7	35.0	0.008							0.35	(0.14	0.56)		
Region																		0.797
Asia	71	5	7.0	59	14	23.7	0.007	3.37	(1.29	8.81)	4.11	(1.38	12.20)	0.17	(0.04	0.29)		
Europe	126	17	13.5	140	41	29.3	0.002	2.17	(1.30	3.62)	2.66	(1.42	4.97)	0.16	(0.06	0.25)		
Canada and United States	73	9	12.3	69	20	29.0	0.014	2.35	(1.15	4.80)	2.90	(1.22	6.93)	0.17	(0.04	0.30)		
Rest of World	18	2	11.1	20	3	15.0	0.723	1.35	(0.25	7.19)	1.41	(0.21	9.58)	0.04	(-0.17	0.25)		
Mycophenolate use at baseline																		0.318
Yes	140	18	12.9	139	35	25.2	0.009	1.96	(1.17	3.29)	2.28	(1.22	4.26)	0.12	(0.03	0.21)		
No	148	15	10.1	149	43	28.9	<.001	2.85	(1.66	4.90)	3.60	(1.90	6.83)	0.19	(0.10	0.27)		
SSc subtype																		0.759
Diffuse cutaneous SSc	146	16	11.0	153	42	27.5	<.001	2.50	(1.48	4.25)	3.07	(1.64	5.77)	0.16	(0.08	0.25)		
Limited cutaneous SSc	142	17	12.0	135	36	26.7	0.002	2.23	(1.32	3.77)	2.67	(1.42	5.04)	0.15	(0.06	0.24)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r312-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 12.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Weight decreased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	16	5.6	288	39	13.5	0.001	2.44	(1.39	4.26)	2.66	(1.45	4.88)	0.08	(0.03	0.13)		
ATA status																		0.747
Positive	177	8	4.5	173	21	12.1	0.010	2.69	(1.22	5.90)	2.92	(1.26	6.78)	0.08	(0.02	0.13)		
Negative	111	8	7.2	115	18	15.7	0.047	2.17	(0.98	4.79)	2.39	(0.99	5.75)	0.08	(0.00	0.17)		
Gender																		0.051
Male	76	8	10.5	67	8	11.9	0.789	1.13	(0.45	2.86)	1.15	(0.41	3.26)	0.01	(-0.09	0.12)		
Female	212	8	3.8	221	31	14.0	<.001	3.72	(1.75	7.90)	4.16	(1.87	9.28)	0.10	(0.05	0.16)		
Age (<65 / >=65)																		0.398
<65	229	13	5.7	224	27	12.1	0.017	2.12	(1.12	4.01)	2.28	(1.14	4.54)	0.06	(0.01	0.12)		
>=65	59	3	5.1	64	12	18.8	0.021	3.69	(1.09	12.42)	4.31	(1.15	16.13)	0.14	(0.03	0.25)		
Race																		0.291
White	186	11	5.9	201	29	14.4	0.006	2.44	(1.25	4.74)	2.68	(1.30	5.54)	0.09	(0.03	0.14)		
Asian	81	2	2.5	62	8	12.9	0.015	5.23	(1.15	23.75)	5.85	(1.20	28.63)	0.10	(0.01	0.19)		
Black or African American	16	2	12.5	20	2	10.0	0.813	0.80	(0.13	5.07)	0.78	(0.10	6.23)	-0.03	(-0.23	0.18)		
Region																		0.348
Asia	71	2	2.8	59	7	11.9	0.043	4.21	(0.91	19.51)	4.64	(0.93	23.28)	0.09	(-0.00	0.18)		
Europe	126	10	7.9	140	25	17.9	0.017	2.25	(1.13	4.50)	2.52	(1.16	5.49)	0.10	(0.02	0.18)		
Canada and United States	73	4	5.5	69	4	5.8	0.935	1.06	(0.28	4.07)	1.06	(0.25	4.42)	0.00	(-0.07	0.08)		
Rest of World	18	0	0.0	20	3	15.0	0.087							0.15	(-0.01	0.31)		
Mycophenolate use at baseline																		0.976
Yes	140	6	4.3	139	15	10.8	0.039	2.52	(1.01	6.30)	2.70	(1.02	7.18)	0.07	(0.00	0.13)		
No	148	10	6.8	149	24	16.1	0.011	2.38	(1.18	4.81)	2.65	(1.22	5.76)	0.09	(0.02	0.17)		
SSc subtype																		0.813
Diffuse cutaneous SSc	146	7	4.8	153	17	11.1	0.044	2.32	(0.99	5.42)	2.48	(1.00	6.18)	0.06	(0.00	0.12)		
Limited cutaneous SSc	142	9	6.3	135	22	16.3	0.009	2.57	(1.23	5.38)	2.88	(1.27	6.50)	0.10	(0.03	0.17)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r312-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	3	1.0	0.653	1.50	(0.25	8.91)	1.51	(0.25	9.08)	0.00	(-0.01	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Bleeding (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	3	1.0	288	4	1.4	0.704	1.33	(0.30	5.90)	1.34	(0.30	6.03)	0.00	(-0.01	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Cardiac failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	3	1.0	0.316	3.00	(0.31	28.67)	3.02	(0.31	29.22)	0.01	(-0.01	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	1	0.3	0.563	0.50	(0.05	5.48)	0.50	(0.04	5.53)	-0.00	(-0.02	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: DVT (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317										0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Depression (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Diarrhoea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	2	0.7	1.000	1.00	(0.14	7.05)	1.00	(0.14	7.15)	0.00	(-0.01	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Drug-induced liver injury (DILI) (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	4	1.4	0.178	4.00	(0.45	35.57)	4.04	(0.45	36.39)	0.01	(-0.00	0.03)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hepatic failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	4	1.4	0.178	4.00	(0.45	35.57)	4.04	(0.45	36.39)	0.01	(-0.00	0.03)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Hypertension (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: MACE

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	3	1.0	288	2	0.7	0.653	0.67	(0.11	3.96)	0.66	(0.11	4.01)	-0.00	(-0.02	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Myocardial infarction (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	0	0.0	0.157	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Neutropenia (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	2	0.7	0.157											0.01	(-0.00 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Pancreatitis (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317										0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Pulmonary embolism (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	0	0.0	0.157	0.00				0.00				-0.01	(-0.02	0.00)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Renal failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	3	1.0	0.653	1.50	(0.25	8.91)	1.51	(0.25	9.08)	0.00	(-0.01	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke haemorrhagic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	3	1.0	0.082											0.01	(-0.00 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	3	1.0	0.653	1.50	(0.25	8.91)	1.51	(0.25	9.08)	0.00	(-0.01	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Stroke ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	2	0.7	288	1	0.3	0.563	0.50	(0.05	5.48)	0.50	(0.04	5.53)	-0.00	(-0.02	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Thrombocytopenia (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	0	0.0	0.317	0.00				0.00						-0.00	(-0.01 0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Urinary tract infection (BICMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	1	0.3	288	3	1.0	0.316	3.00	(0.31	28.67)	3.02	(0.31	29.22)	0.01	(-0.01	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Venous thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	4	1.4	288	2	0.7	0.412	0.50	(0.09	2.71)	0.50	(0.09	2.73)	-0.01	(-0.02	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set

Safety topic: Vomiting (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	2	0.7	288	0	0.0	0.157	0.00				0.00								

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Drug-induced liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver disorder

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary All patients	288	0	0.0	288	2	0.7	0.157								0.01	(-0.00	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Transaminases increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]													
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference							
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper					
Overall summary All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317												0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Cerebral amyloid angiopathy

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Cerebral microhaemorrhage

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317										0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has ≥ 10 events.

Table 12.2.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Drug-induced liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	1	0.3	288	1	0.3	1.000	1.00	(0.06	15.91)	1.00	(0.06	16.06)	0.00	(-0.01	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver disorder

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317											0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Cerebral amyloid angiopathy

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317										0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 12.2.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Cerebral microhaemorrhage

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]										
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	0	0.0	288	1	0.3	0.317									0.00	(-0.00	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

UE nach SOC und PT

Statistisch signifikante Ergebnisse inkl. Subgruppenanalysen

Table 12.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	178	61.8	288	256	88.9	<.001	1.44	(1.30	1.59)	4.94	(3.19	7.66)	0.27	(0.20	0.34)			
ATA status																			0.907
Positive	177	106	59.9	173	152	87.9	<.001	1.47	(1.28	1.68)	4.85	(2.81	8.37)	0.28	(0.19	0.37)			
Negative	111	72	64.9	115	104	90.4	<.001	1.39	(1.20	1.62)	5.12	(2.46	10.66)	0.26	(0.15	0.36)			
Gender																			0.377
Male	76	49	64.5	67	58	86.6	0.002	1.34	(1.11	1.63)	3.55	(1.53	8.27)	0.22	(0.09	0.36)			
Female	212	129	60.8	221	198	89.6	<.001	1.47	(1.31	1.66)	5.54	(3.32	9.25)	0.29	(0.21	0.36)			
Age (<65 / >=65)																			0.736
<65	229	141	61.6	224	198	88.4	<.001	1.44	(1.28	1.61)	4.75	(2.92	7.74)	0.27	(0.19	0.34)			
>=65	59	37	62.7	64	58	90.6	<.001	1.45	(1.17	1.79)	5.75	(2.13	15.51)	0.28	(0.14	0.42)			
Race																			0.028
White	186	123	66.1	201	174	86.6	<.001	1.31	(1.17	1.47)	3.30	(1.99	5.48)	0.20	(0.12	0.29)			
Asian	81	43	53.1	62	57	91.9	<.001	1.73	(1.39	2.15)	10.07	(3.66	27.74)	0.39	(0.26	0.52)			
Black or African American	16	9	56.3	20	20	100.0	<.001	1.78	(1.15	2.74)				0.44	(0.19	0.68)			
Region																			0.158
Asia	71	39	54.9	59	54	91.5	<.001	1.67	(1.33	2.09)	8.86	(3.17	24.79)	0.37	(0.23	0.50)			
Europe	126	78	61.9	140	119	85.0	<.001	1.37	(1.18	1.60)	3.49	(1.94	6.27)	0.23	(0.13	0.33)			
Canada and United States	73	51	69.9	69	67	97.1	<.001	1.39	(1.19	1.62)	14.45	(3.25	64.29)	0.27	(0.16	0.38)			
Rest of World	18	10	55.6	20	16	80.0	0.106	1.44	(0.90	2.30)	3.20	(0.76	13.46)	0.24	(-0.04	0.53)			
Mycophenolate use at baseline																			0.302
Yes	140	93	66.4	139	123	88.5	<.001	1.33	(1.17	1.52)	3.89	(2.07	7.28)	0.22	(0.13	0.32)			
No	148	85	57.4	149	133	89.3	<.001	1.55	(1.34	1.80)	6.16	(3.34	11.37)	0.32	(0.22	0.41)			
SSc subtype																			0.238
Diffuse cutaneous SSc	146	87	59.6	153	131	85.6	<.001	1.44	(1.24	1.67)	4.04	(2.31	7.07)	0.26	(0.16	0.36)			
Limited cutaneous SSc	142	91	64.1	135	125	92.6	<.001	1.44	(1.27	1.65)	7.01	(3.38	14.53)	0.29	(0.19	0.38)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	7	2.4	288	17	5.9	0.037	2.43	(1.02	5.77)	2.52	(1.03	6.17)	0.03	(0.00	0.07)		
ATA status																		
Positive	177	5	2.8	173	7	4.0	0.530	1.43	(0.46	4.43)	1.45	(0.45	4.66)	0.01	(-0.03	0.05)		0.185
Negative	111	2	1.8	115	10	8.7	0.021	4.83	(1.08	21.53)	5.19	(1.11	24.25)	0.07	(0.01	0.13)		
Gender																		
Male	76	0	0.0	67	4	6.0	0.031							0.06	(0.00	0.12)		0.128
Female	212	7	3.3	221	13	5.9	0.201	1.78	(0.72	4.38)	1.83	(0.72	4.68)	0.03	(-0.01	0.07)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	7	3.1	224	11	4.9	0.313	1.61	(0.63	4.07)	1.64	(0.62	4.30)	0.02	(-0.02	0.05)		0.076
>=65	59	0	0.0	64	6	9.4	0.016							0.09	(0.02	0.17)		
Race																		
White	186	5	2.7	201	4	2.0	0.649	0.74	(0.20	2.72)	0.74	(0.19	2.78)	-0.01	(-0.04	0.02)		0.025
Asian	81	2	2.5	62	12	19.4	<.001	7.84	(1.82	33.75)	9.48	(2.04	44.14)	0.17	(0.06	0.27)		
Black or African American	16	0	0.0	20	1	5.0	0.364							0.05	(-0.05	0.15)		
Region																		
Asia	71	2	2.8	59	13	22.0	<.001	7.82	(1.84	33.28)	9.75	(2.10	45.24)	0.19	(0.08	0.30)		0.019
Europe	126	2	1.6	140	3	2.1	0.739	1.35	(0.23	7.95)	1.36	(0.22	8.26)	0.01	(-0.03	0.04)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	1	1.4	0.968	1.06	(0.07	16.59)	1.06	(0.06	17.27)	0.00	(-0.04	0.04)		
Rest of World	18	2	11.1	20	0	0.0	0.126	0.00			0.00			-0.11	(-0.26	0.03)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	2	1.4	139	2	1.4	0.994	1.01	(0.14	7.05)	1.01	(0.14	7.25)	0.00	(-0.03	0.03)		0.296
No	148	5	3.4	149	15	10.1	0.021	2.98	(1.11	7.99)	3.20	(1.13	9.05)	0.07	(0.01	0.12)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	5	3.4	153	4	2.6	0.682	0.76	(0.21	2.79)	0.76	(0.20	2.88)	-0.01	(-0.05	0.03)		0.018
Limited cutaneous SSc	142	2	1.4	135	13	9.6	0.003	6.84	(1.57	29.73)	7.46	(1.65	33.71)	0.08	(0.03	0.14)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	59	20.5	288	104	36.1	<.001	1.76	(1.34	2.32)	2.19	(1.51	3.19)	0.16	(0.08	0.23)			
ATA status																			
Positive	177	31	17.5	173	62	35.8	<.001	2.05	(1.40	2.98)	2.63	(1.60	4.32)	0.18	(0.09	0.27)			0.262
Negative	111	28	25.2	115	42	36.5	0.066	1.45	(0.97	2.16)	1.71	(0.96	3.02)	0.11	(-0.01	0.23)			
Gender																			
Male	76	18	23.7	67	21	31.3	0.305	1.32	(0.77	2.26)	1.47	(0.70	3.08)	0.08	(-0.07	0.22)			0.222
Female	212	41	19.3	221	83	37.6	<.001	1.94	(1.41	2.68)	2.51	(1.62	3.88)	0.18	(0.10	0.27)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	229	50	21.8	224	75	33.5	0.006	1.53	(1.13	2.08)	1.80	(1.19	2.74)	0.12	(0.03	0.20)			0.053
>=65	59	9	15.3	64	29	45.3	<.001	2.97	(1.54	5.74)	4.60	(1.94	10.92)	0.30	(0.15	0.45)			
Race																			
White	186	37	19.9	201	75	37.3	<.001	1.88	(1.34	2.63)	2.40	(1.51	3.80)	0.17	(0.09	0.26)			0.257
Asian	81	16	19.8	62	22	35.5	0.035	1.80	(1.03	3.12)	2.23	(1.05	4.75)	0.16	(0.01	0.30)			
Black or African American	16	6	37.5	20	6	30.0	0.635	0.80	(0.32	2.01)	0.71	(0.18	2.87)	-0.08	(-0.39	0.24)			
Region																			
Asia	71	14	19.7	59	19	32.2	0.103	1.63	(0.90	2.97)	1.93	(0.87	4.30)	0.12	(-0.03	0.28)			0.796
Europe	126	26	20.6	140	57	40.7	<.001	1.97	(1.33	2.93)	2.64	(1.53	4.57)	0.20	(0.09	0.31)			
Canada and United States	73	15	20.5	69	21	30.4	0.176	1.48	(0.83	2.63)	1.69	(0.79	3.64)	0.10	(-0.04	0.24)			
Rest of World	18	4	22.2	20	7	35.0	0.386	1.58	(0.55	4.50)	1.88	(0.45	7.97)	0.13	(-0.16	0.41)			
Mycophenolate use at baseline																			
Yes	140	27	19.3	139	46	33.1	0.009	1.72	(1.14	2.59)	2.07	(1.20	3.58)	0.14	(0.04	0.24)			0.774
No	148	32	21.6	149	58	38.9	0.001	1.80	(1.25	2.60)	2.31	(1.39	3.85)	0.17	(0.07	0.28)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	146	31	21.2	153	49	32.0	0.035	1.51	(1.02	2.22)	1.75	(1.04	2.95)	0.11	(0.01	0.21)			0.218
Limited cutaneous SSc	142	28	19.7	135	55	40.7	<.001	2.07	(1.40	3.05)	2.80	(1.64	4.79)	0.21	(0.10	0.32)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	29	10.1	288	50	17.4	0.011	1.72	(1.12	2.64)	1.88	(1.15	3.06)	0.07	(0.02	0.13)		
ATA status																		
Positive	177	16	9.0	173	28	16.2	0.044	1.79	(1.01	3.19)	1.94	(1.01	3.74)	0.07	(0.00	0.14)		0.865
Negative	111	13	11.7	115	22	19.1	0.123	1.63	(0.87	3.08)	1.78	(0.85	3.75)	0.07	(-0.02	0.17)		
Gender																		
Male	76	6	7.9	67	13	19.4	0.043	2.46	(0.99	6.10)	2.81	(1.00	7.87)	0.12	(0.00	0.23)		0.373
Female	212	23	10.8	221	37	16.7	0.076	1.54	(0.95	2.51)	1.65	(0.95	2.89)	0.06	(-0.01	0.12)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	23	10.0	224	32	14.3	0.167	1.42	(0.86	2.35)	1.49	(0.84	2.64)	0.04	(-0.02	0.10)		0.151
>=65	59	6	10.2	64	18	28.1	0.012	2.77	(1.18	6.49)	3.46	(1.27	9.44)	0.18	(0.05	0.31)		
Race																		
White	186	19	10.2	201	31	15.4	0.127	1.51	(0.88	2.58)	1.60	(0.87	2.95)	0.05	(-0.01	0.12)		0.240
Asian	81	6	7.4	62	15	24.2	0.005	3.27	(1.35	7.93)	3.99	(1.45	11.00)	0.17	(0.05	0.29)		
Black or African American	16	3	18.8	20	4	20.0	0.925	1.07	(0.28	4.09)	1.08	(0.20	5.73)	0.01	(-0.25	0.27)		
Region																		
Asia	71	4	5.6	59	14	23.7	0.003	4.21	(1.46	12.11)	5.21	(1.61	16.85)	0.18	(0.06	0.30)		0.218
Europe	126	14	11.1	140	23	16.4	0.211	1.48	(0.80	2.75)	1.57	(0.77	3.21)	0.05	(-0.03	0.14)		
Canada and United States	73	8	11.0	69	10	14.5	0.527	1.32	(0.55	3.16)	1.38	(0.51	3.72)	0.04	(-0.07	0.15)		
Rest of World	18	3	16.7	20	3	15.0	0.888	0.90	(0.21	3.91)	0.88	(0.15	5.05)	-0.02	(-0.25	0.22)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	22	15.7	139	25	18.0	0.612	1.14	(0.68	1.93)	1.18	(0.63	2.20)	0.02	(-0.07	0.11)		0.022
No	148	7	4.7	149	25	16.8	<.001	3.55	(1.58	7.95)	4.06	(1.70	9.71)	0.12	(0.05	0.19)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	14	9.6	153	25	16.3	0.083	1.70	(0.92	3.15)	1.84	(0.92	3.70)	0.07	(-0.01	0.14)		0.930
Limited cutaneous SSc	142	15	10.6	135	25	18.5	0.060	1.75	(0.97	3.18)	1.92	(0.97	3.83)	0.08	(-0.00	0.16)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.9 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	12	4.2	288	26	9.0	0.019	2.17	(1.12	4.21)	2.28	(1.13	4.62)	0.05	(0.01	0.09)		
ATA status																		0.781
Positive	177	7	4.0	173	16	9.2	0.046	2.34	(0.99	5.54)	2.47	(0.99	6.18)	0.05	(0.00	0.10)		
Negative	111	5	4.5	115	10	8.7	0.206	1.93	(0.68	5.47)	2.02	(0.67	6.11)	0.04	(-0.02	0.11)		
Gender																		0.176
Male	76	3	3.9	67	11	16.4	0.012	4.16	(1.21	14.28)	4.78	(1.27	17.95)	0.12	(0.03	0.22)		
Female	212	9	4.2	221	15	6.8	0.248	1.60	(0.72	3.57)	1.64	(0.70	3.84)	0.03	(-0.02	0.07)		
Age (<65 / >=65)																		0.603
<65	229	7	3.1	224	17	7.6	0.031	2.48	(1.05	5.87)	2.60	(1.06	6.41)	0.05	(0.00	0.09)		
>=65	59	5	8.5	64	9	14.1	0.330	1.66	(0.59	4.67)	1.77	(0.56	5.61)	0.06	(-0.06	0.17)		
Race																		0.262
White	186	8	4.3	201	16	8.0	0.136	1.85	(0.81	4.22)	1.92	(0.80	4.61)	0.04	(-0.01	0.08)		
Asian	81	2	2.5	62	8	12.9	0.015	5.23	(1.15	23.75)	5.85	(1.20	28.63)	0.10	(0.01	0.19)		
Black or African American	16	2	12.5	20	2	10.0	0.813	0.80	(0.13	5.07)	0.78	(0.10	6.23)	-0.03	(-0.23	0.18)		
Region																		0.839
Asia	71	2	2.8	59	6	10.2	0.082	3.61	(0.76	17.23)	3.91	(0.76	20.13)	0.07	(-0.01	0.16)		
Europe	126	8	6.3	140	15	10.7	0.206	1.69	(0.74	3.85)	1.77	(0.72	4.33)	0.04	(-0.02	0.11)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	3	4.3	0.284	3.17	(0.34	29.79)	3.27	(0.33	32.24)	0.03	(-0.03	0.08)		
Rest of World	18	1	5.6	20	2	10.0	0.612	1.80	(0.18	18.21)	1.89	(0.16	22.79)	0.04	(-0.12	0.21)		
Mycophenolate use at baseline																		0.205
Yes	140	3	2.1	139	12	8.6	0.016	4.03	(1.16	13.97)	4.31	(1.19	15.64)	0.06	(0.01	0.12)		
No	148	9	6.1	149	14	9.4	0.285	1.55	(0.69	3.46)	1.60	(0.67	3.82)	0.03	(-0.03	0.09)		
SSc subtype																		0.939
Diffuse cutaneous SSc	146	7	4.8	153	16	10.5	0.066	2.18	(0.92	5.15)	2.32	(0.93	5.81)	0.06	(-0.00	0.12)		
Limited cutaneous SSc	142	5	3.5	135	10	7.4	0.153	2.10	(0.74	6.00)	2.19	(0.73	6.59)	0.04	(-0.01	0.09)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Abdominal pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	21	7.3	288	36	12.5	0.036	1.71	(1.03	2.86)	1.82	(1.03	3.20)	0.05	(0.00	0.10)		
ATA status																		0.895
Positive	177	14	7.9	173	24	13.9	0.073	1.75	(0.94	3.28)	1.88	(0.94	3.76)	0.06	(-0.01	0.12)		
Negative	111	7	6.3	115	12	10.4	0.264	1.65	(0.68	4.05)	1.73	(0.66	4.57)	0.04	(-0.03	0.11)		
Gender																		0.426
Male	76	4	5.3	67	9	13.4	0.090	2.55	(0.82	7.91)	2.79	(0.82	9.53)	0.08	(-0.01	0.18)		
Female	212	17	8.0	221	27	12.2	0.148	1.52	(0.86	2.71)	1.60	(0.84	3.02)	0.04	(-0.01	0.10)		
Age (<65 / >=65)																		0.180
<65	229	19	8.3	224	27	12.1	0.186	1.45	(0.83	2.54)	1.51	(0.82	2.81)	0.04	(-0.02	0.09)		
>=65	59	2	3.4	64	9	14.1	0.038	4.15	(0.93	18.42)	4.66	(0.96	22.56)	0.11	(0.01	0.20)		
Race																		0.993
White	186	15	8.1	201	27	13.4	0.090	1.67	(0.92	3.03)	1.77	(0.91	3.44)	0.05	(-0.01	0.11)		
Asian	81	5	6.2	62	6	9.7	0.436	1.57	(0.50	4.90)	1.63	(0.47	5.61)	0.04	(-0.06	0.13)		
Black or African American	16	1	6.3	20	2	10.0	0.686	1.60	(0.16	16.10)	1.67	(0.14	20.23)	0.04	(-0.14	0.21)		
Region																		0.911
Asia	71	5	7.0	59	5	8.5	0.760	1.20	(0.37	3.96)	1.22	(0.34	4.44)	0.01	(-0.08	0.11)		
Europe	126	11	8.7	140	21	15.0	0.117	1.72	(0.86	3.42)	1.84	(0.85	4.00)	0.06	(-0.01	0.14)		
Canada and United States	73	3	4.1	69	5	7.2	0.418	1.76	(0.44	7.10)	1.82	(0.42	7.94)	0.03	(-0.04	0.11)		
Rest of World	18	2	11.1	20	5	25.0	0.270	2.25	(0.50	10.20)	2.67	(0.45	15.89)	0.14	(-0.10	0.38)		
Mycophenolate use at baseline																		0.312
Yes	140	6	4.3	139	15	10.8	0.039	2.52	(1.01	6.30)	2.70	(1.02	7.18)	0.07	(0.00	0.13)		
No	148	15	10.1	149	21	14.1	0.296	1.39	(0.75	2.59)	1.45	(0.72	2.95)	0.04	(-0.03	0.11)		
SSc subtype																		0.004
Diffuse cutaneous SSc	146	5	3.4	153	23	15.0	<.001	4.39	(1.71	11.24)	4.99	(1.84	13.51)	0.12	(0.05	0.18)		
Limited cutaneous SSc	142	16	11.3	135	13	9.6	0.656	0.85	(0.43	1.71)	0.84	(0.39	1.82)	-0.02	(-0.09	0.06)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	94	32.6	288	220	76.4	<.001	2.34	(1.96	2.80)	6.68	(4.63	9.64)	0.44	(0.36	0.51)			
ATA status																			0.529
Positive	177	60	33.9	173	131	75.7	<.001	2.23	(1.79	2.79)	6.08	(3.81	9.70)	0.42	(0.32	0.51)			
Negative	111	34	30.6	115	89	77.4	<.001	2.53	(1.88	3.40)	7.75	(4.28	14.05)	0.47	(0.35	0.58)			
Gender																			0.618
Male	76	26	34.2	67	54	80.6	<.001	2.36	(1.69	3.29)	7.99	(3.70	17.23)	0.46	(0.32	0.61)			
Female	212	68	32.1	221	166	75.1	<.001	2.34	(1.90	2.89)	6.39	(4.20	9.72)	0.43	(0.35	0.52)			
Age (<65 / >=65)																			0.320
<65	229	77	33.6	224	169	75.4	<.001	2.24	(1.84	2.73)	6.07	(4.03	9.14)	0.42	(0.34	0.50)			
>=65	59	17	28.8	64	51	79.7	<.001	2.77	(1.82	4.21)	9.69	(4.23	22.22)	0.51	(0.36	0.66)			
Race																			0.095
White	186	65	34.9	201	148	73.6	<.001	2.11	(1.70	2.61)	5.20	(3.36	8.03)	0.39	(0.30	0.48)			
Asian	81	23	28.4	62	50	80.6	<.001	2.84	(1.97	4.10)	10.51	(4.75	23.24)	0.52	(0.38	0.66)			
Black or African American	16	3	18.8	20	17	85.0	<.001	4.53	(1.61	12.78)	24.56	(4.24	>99.99)	0.66	(0.42	0.91)			
Region																			0.049
Asia	71	22	31.0	59	48	81.4	<.001	2.63	(1.82	3.79)	9.72	(4.25	22.20)	0.50	(0.36	0.65)			
Europe	126	40	31.7	140	95	67.9	<.001	2.14	(1.62	2.83)	4.54	(2.71	7.61)	0.36	(0.25	0.47)			
Canada and United States	73	28	38.4	69	64	92.8	<.001	2.42	(1.79	3.26)	20.57	(7.38	57.34)	0.54	(0.42	0.67)			
Rest of World	18	4	22.2	20	13	65.0	0.008	2.93	(1.16	7.36)	6.50	(1.54	27.49)	0.43	(0.14	0.71)			
Mycophenolate use at baseline																			0.697
Yes	140	49	35.0	139	107	77.0	<.001	2.20	(1.72	2.81)	6.21	(3.67	10.51)	0.42	(0.31	0.53)			
No	148	45	30.4	149	113	75.8	<.001	2.49	(1.92	3.24)	7.18	(4.30	12.00)	0.45	(0.35	0.56)			
SSc subtype																			0.565
Diffuse cutaneous SSc	146	50	34.2	153	116	75.8	<.001	2.21	(1.74	2.82)	6.02	(3.64	9.96)	0.42	(0.31	0.52)			
Limited cutaneous SSc	142	44	31.0	135	104	77.0	<.001	2.49	(1.91	3.23)	7.47	(4.37	12.77)	0.46	(0.36	0.56)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	41	14.2	288	96	33.3	<.001	2.34	(1.69	3.25)	3.01	(2.00	4.55)	0.19	(0.12	0.26)		
ATA status																		0.374
Positive	177	28	15.8	173	57	32.9	<.001	2.08	(1.39	3.11)	2.61	(1.57	4.37)	0.17	(0.08	0.26)		
Negative	111	13	11.7	115	39	33.9	<.001	2.90	(1.64	5.13)	3.87	(1.93	7.76)	0.22	(0.12	0.33)		
Gender																		0.257
Male	76	10	13.2	67	15	22.4	0.147	1.70	(0.82	3.53)	1.90	(0.79	4.58)	0.09	(-0.03	0.22)		
Female	212	31	14.6	221	81	36.7	<.001	2.51	(1.73	3.62)	3.38	(2.11	5.40)	0.22	(0.14	0.30)		
Age (<65 / >=65)																		0.342
<65	229	35	15.3	224	74	33.0	<.001	2.16	(1.51	3.09)	2.73	(1.73	4.31)	0.18	(0.10	0.25)		
>=65	59	6	10.2	64	22	34.4	0.001	3.38	(1.47	7.76)	4.63	(1.72	12.44)	0.24	(0.10	0.38)		
Race																		0.920
White	186	31	16.7	201	77	38.3	<.001	2.30	(1.59	3.31)	3.10	(1.92	5.01)	0.22	(0.13	0.30)		
Asian	81	7	8.6	62	14	22.6	0.020	2.61	(1.12	6.08)	3.08	(1.16	8.19)	0.14	(0.02	0.26)		
Black or African American	16	1	6.3	20	5	25.0	0.134	4.00	(0.52	30.88)	5.00	(0.52	48.07)	0.19	(-0.04	0.41)		
Region																		0.577
Asia	71	5	7.0	59	12	20.3	0.025	2.89	(1.08	7.73)	3.37	(1.11	10.21)	0.13	(0.01	0.25)		
Europe	126	18	14.3	140	52	37.1	<.001	2.60	(1.61	4.20)	3.55	(1.94	6.50)	0.23	(0.13	0.33)		
Canada and United States	73	14	19.2	69	27	39.1	0.009	2.04	(1.17	3.56)	2.71	(1.27	5.78)	0.20	(0.05	0.35)		
Rest of World	18	4	22.2	20	5	25.0	0.841	1.13	(0.36	3.55)	1.17	(0.26	5.24)	0.03	(-0.24	0.30)		
Mycophenolate use at baseline																		0.238
Yes	140	23	16.4	139	44	31.7	0.003	1.93	(1.23	3.01)	2.36	(1.33	4.18)	0.15	(0.05	0.25)		
No	148	18	12.2	149	52	34.9	<.001	2.87	(1.77	4.66)	3.87	(2.13	7.03)	0.23	(0.13	0.32)		
SSc subtype																		0.721
Diffuse cutaneous SSc	146	21	14.4	153	49	32.0	<.001	2.23	(1.41	3.52)	2.80	(1.58	4.98)	0.18	(0.08	0.27)		
Limited cutaneous SSc	142	20	14.1	135	47	34.8	<.001	2.47	(1.55	3.94)	3.26	(1.80	5.88)	0.21	(0.11	0.31)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	33	11.5	288	78	27.1	<.001	2.36	(1.63	3.43)	2.87	(1.84	4.48)	0.16	(0.09	0.22)		
ATA status																		0.197
Positive	177	23	13.0	173	44	25.4	0.003	1.96	(1.24	3.10)	2.28	(1.31	3.98)	0.12	(0.04	0.21)		
Negative	111	10	9.0	115	34	29.6	<.001	3.28	(1.70	6.32)	4.24	(1.98	9.09)	0.21	(0.11	0.30)		
Gender																		0.026
Male	76	11	14.5	67	11	16.4	0.748	1.13	(0.53	2.45)	1.16	(0.47	2.88)	0.02	(-0.10	0.14)		
Female	212	22	10.4	221	67	30.3	<.001	2.92	(1.88	4.55)	3.76	(2.22	6.36)	0.20	(0.13	0.27)		
Age (<65 / >=65)																		0.833
<65	229	26	11.4	224	59	26.3	<.001	2.32	(1.52	3.54)	2.79	(1.68	4.63)	0.15	(0.08	0.22)		
>=65	59	7	11.9	64	19	29.7	0.016	2.50	(1.13	5.52)	3.14	(1.21	8.14)	0.18	(0.04	0.32)		
Race																		0.203
White	186	25	13.4	201	57	28.4	<.001	2.11	(1.38	3.23)	2.55	(1.51	4.29)	0.15	(0.07	0.23)		
Asian	81	6	7.4	62	14	22.6	0.010	3.05	(1.24	7.48)	3.65	(1.31	10.14)	0.15	(0.03	0.27)		
Black or African American	16	0	0.0	20	7	35.0	0.008							0.35	(0.14	0.56)		
Region																		0.797
Asia	71	5	7.0	59	14	23.7	0.007	3.37	(1.29	8.81)	4.11	(1.38	12.20)	0.17	(0.04	0.29)		
Europe	126	17	13.5	140	41	29.3	0.002	2.17	(1.30	3.62)	2.66	(1.42	4.97)	0.16	(0.06	0.25)		
Canada and United States	73	9	12.3	69	20	29.0	0.014	2.35	(1.15	4.80)	2.90	(1.22	6.93)	0.17	(0.04	0.30)		
Rest of World	18	2	11.1	20	3	15.0	0.723	1.35	(0.25	7.19)	1.41	(0.21	9.58)	0.04	(-0.17	0.25)		
Mycophenolate use at baseline																		0.318
Yes	140	18	12.9	139	35	25.2	0.009	1.96	(1.17	3.29)	2.28	(1.22	4.26)	0.12	(0.03	0.21)		
No	148	15	10.1	149	43	28.9	<.001	2.85	(1.66	4.90)	3.60	(1.90	6.83)	0.19	(0.10	0.27)		
SSc subtype																		0.759
Diffuse cutaneous SSc	146	16	11.0	153	42	27.5	<.001	2.50	(1.48	4.25)	3.07	(1.64	5.77)	0.16	(0.08	0.25)		
Limited cutaneous SSc	142	17	12.0	135	36	26.7	0.002	2.23	(1.32	3.77)	2.67	(1.42	5.04)	0.15	(0.06	0.24)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	22	7.6	<.001	5.50	(1.92	15.76)	5.87	(2.00	17.26)	0.06	(0.03	0.10)		
ATA status																		0.320
Positive	177	2	1.1	173	16	9.2	<.001	8.18	(1.91	35.07)	8.92	(2.02	39.40)	0.08	(0.04	0.13)		
Negative	111	2	1.8	115	6	5.2	0.165	2.90	(0.60	14.04)	3.00	(0.59	15.19)	0.03	(-0.01	0.08)		
Gender																		0.648
Male	76	0	0.0	67	1	1.5	0.285							0.01	(-0.01	0.04)		
Female	212	4	1.9	221	21	9.5	<.001	5.04	(1.76	14.43)	5.46	(1.84	16.19)	0.08	(0.03	0.12)		
Age (<65 / >=65)																		0.198
<65	229	4	1.7	224	15	6.7	0.009	3.83	(1.29	11.37)	4.04	(1.32	12.36)	0.05	(0.01	0.09)		
>=65	59	0	0.0	64	7	10.9	0.009							0.11	(0.03	0.19)		
Race																		0.521
White	186	4	2.2	201	17	8.5	0.006	3.93	(1.35	11.47)	4.20	(1.39	12.73)	0.06	(0.02	0.11)		
Asian	81	0	0.0	62	3	4.8	0.045							0.05	(-0.01	0.10)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Region																		0.190
Asia	71	0	0.0	59	3	5.1	0.055							0.05	(-0.01	0.11)		
Europe	126	1	0.8	140	14	10.0	0.001	12.60	(1.68	94.46)	13.89	(1.80	>99.99)	0.09	(0.04	0.14)		
Canada and United States	73	2	2.7	69	4	5.8	0.365	2.12	(0.40	11.19)	2.18	(0.39	12.33)	0.03	(-0.04	0.10)		
Rest of World	18	1	5.6	20	1	5.0	0.939	0.90	(0.06	13.36)	0.89	(0.05	15.44)	-0.01	(-0.15	0.14)		
Mycophenolate use at baseline																		0.097
Yes	140	3	2.1	139	7	5.0	0.194	2.35	(0.62	8.90)	2.42	(0.61	9.56)	0.03	(-0.01	0.07)		
No	148	1	0.7	149	15	10.1	<.001	14.90	(1.99	>99.99)	16.46	(2.14	>99.99)	0.09	(0.04	0.14)		
SSc subtype																		0.023
Diffuse cutaneous SSc	146	4	2.7	153	9	5.9	0.183	2.15	(0.68	6.82)	2.22	(0.67	7.37)	0.03	(-0.01	0.08)		
Limited cutaneous SSc	142	0	0.0	135	13	9.6	<.001							0.10	(0.05	0.15)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	16	5.6	<.001	16.00	(2.14	>99.99)	16.88	(2.22	>99.99)	0.05	(0.02	0.08)		
ATA status																		
Positive	177	0	0.0	173	12	6.9	<.001							0.07	(0.03	0.11)		0.103
Negative	111	1	0.9	115	4	3.5	0.188	3.86	(0.44	34.01)	3.96	(0.44	36.03)	0.03	(-0.01	0.06)		
Gender																		
Male	76	0	0.0	67	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Female	212	1	0.5	221	16	7.2	<.001	15.35	(2.05	>99.99)	16.47	(2.16	>99.99)	0.07	(0.03	0.10)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	1	0.4	224	11	4.9	0.003	11.25	(1.46	86.38)	11.77	(1.51	91.98)	0.04	(0.02	0.07)		0.519
>=65	59	0	0.0	64	5	7.8	0.028							0.08	(0.01	0.14)		
Race																		
White	186	1	0.5	201	11	5.5	0.005	10.18	(1.33	78.08)	10.71	(1.37	83.79)	0.05	(0.02	0.08)		0.773
Asian	81	0	0.0	62	3	4.8	0.045							0.05	(-0.01	0.10)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Region																		
Asia	71	0	0.0	59	3	5.1	0.055							0.05	(-0.01	0.11)		0.195
Europe	126	0	0.0	140	10	7.1	0.002							0.07	(0.03	0.11)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	3	4.3	0.284	3.17	(0.34	29.79)	3.27	(0.33	32.24)	0.03	(-0.03	0.08)		
Rest of World	18	0	0.0	20	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	1	0.7	139	4	2.9	0.173	4.03	(0.46	35.59)	4.12	(0.45	37.32)	0.02	(-0.01	0.05)		0.109
No	148	0	0.0	149	12	8.1	<.001							0.08	(0.04	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	19	6.6	0.001	4.75	(1.64	13.79)	5.01	(1.68	14.93)	0.05	(0.02	0.08)		
ATA status																		0.196
Positive	177	2	1.1	173	15	8.7	0.001	7.67	(1.78	33.06)	8.31	(1.87	36.90)	0.08	(0.03	0.12)		
Negative	111	2	1.8	115	4	3.5	0.433	1.93	(0.36	10.33)	1.96	(0.35	10.94)	0.02	(-0.02	0.06)		
Gender																		0.239
Male	76	1	1.3	67	1	1.5	0.928	1.13	(0.07	17.78)	1.14	(0.07	18.53)	0.00	(-0.04	0.04)		
Female	212	3	1.4	221	18	8.1	0.001	5.76	(1.72	19.26)	6.18	(1.79	21.29)	0.07	(0.03	0.11)		
Age (<65 / >=65)																		0.372
<65	229	3	1.3	224	17	7.6	0.001	5.79	(1.72	19.49)	6.19	(1.79	21.42)	0.06	(0.03	0.10)		
>=65	59	1	1.7	64	2	3.1	0.607	1.84	(0.17	19.81)	1.87	(0.17	21.19)	0.01	(-0.04	0.07)		
Race																		0.819
White	186	3	1.6	201	14	7.0	0.010	4.32	(1.26	14.79)	4.57	(1.29	16.16)	0.05	(0.01	0.09)		
Asian	81	1	1.2	62	3	4.8	0.195	3.92	(0.42	36.77)	4.07	(0.41	40.09)	0.04	(-0.02	0.09)		
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03	0.23)		
Region																		0.917
Asia	71	1	1.4	59	3	5.1	0.227	3.61	(0.39	33.80)	3.75	(0.38	37.04)	0.04	(-0.03	0.10)		
Europe	126	2	1.6	140	9	6.4	0.048	4.05	(0.89	18.39)	4.26	(0.90	20.10)	0.05	(0.00	0.09)		
Canada and United States	73	1	1.4	69	5	7.2	0.082	5.29	(0.63	44.14)	5.63	(0.64	49.43)	0.06	(-0.01	0.13)		
Rest of World	18	0	0.0	20	2	10.0	0.168							0.10	(-0.03	0.23)		
Mycophenolate use at baseline																		0.906
Yes	140	2	1.4	139	10	7.2	0.018	5.04	(1.12	22.57)	5.35	(1.15	24.88)	0.06	(0.01	0.10)		
No	148	2	1.4	149	9	6.0	0.032	4.47	(0.98	20.34)	4.69	(1.00	22.10)	0.05	(0.00	0.09)		
SSc subtype																		0.270
Diffuse cutaneous SSc	146	3	2.1	153	9	5.9	0.092	2.86	(0.79	10.37)	2.98	(0.79	11.23)	0.04	(-0.01	0.08)		
Limited cutaneous SSc	142	1	0.7	135	10	7.4	0.004	10.52	(1.36	81.06)	11.28	(1.42	89.36)	0.07	(0.02	0.11)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	15	5.2	288	39	13.5	<.001	2.60	(1.47	4.61)	2.85	(1.53	5.30)	0.08	(0.04	0.13)		
ATA status																		0.592
Positive	177	7	4.0	173	21	12.1	0.005	3.07	(1.34	7.03)	3.36	(1.39	8.11)	0.08	(0.03	0.14)		
Negative	111	8	7.2	115	18	15.7	0.047	2.17	(0.98	4.79)	2.39	(0.99	5.75)	0.08	(0.00	0.17)		
Gender																		0.091
Male	76	7	9.2	67	8	11.9	0.595	1.30	(0.50	3.38)	1.34	(0.46	3.91)	0.03	(-0.07	0.13)		
Female	212	8	3.8	221	31	14.0	<.001	3.72	(1.75	7.90)	4.16	(1.87	9.28)	0.10	(0.05	0.16)		
Age (<65 / >=65)																		0.467
<65	229	12	5.2	224	27	12.1	0.010	2.30	(1.20	4.43)	2.48	(1.22	5.03)	0.07	(0.02	0.12)		
>=65	59	3	5.1	64	12	18.8	0.021	3.69	(1.09	12.42)	4.31	(1.15	16.13)	0.14	(0.03	0.25)		
Race																		0.291
White	186	11	5.9	201	29	14.4	0.006	2.44	(1.25	4.74)	2.68	(1.30	5.54)	0.09	(0.03	0.14)		
Asian	81	2	2.5	62	8	12.9	0.015	5.23	(1.15	23.75)	5.85	(1.20	28.63)	0.10	(0.01	0.19)		
Black or African American	16	2	12.5	20	2	10.0	0.813	0.80	(0.13	5.07)	0.78	(0.10	6.23)	-0.03	(-0.23	0.18)		
Region																		0.512
Asia	71	2	2.8	59	7	11.9	0.043	4.21	(0.91	19.51)	4.64	(0.93	23.28)	0.09	(-0.00	0.18)		
Europe	126	10	7.9	140	25	17.9	0.017	2.25	(1.13	4.50)	2.52	(1.16	5.49)	0.10	(0.02	0.18)		
Canada and United States	73	3	4.1	69	4	5.8	0.642	1.41	(0.33	6.08)	1.44	(0.31	6.66)	0.02	(-0.05	0.09)		
Rest of World	18	0	0.0	20	3	15.0	0.087							0.15	(-0.01	0.31)		
Mycophenolate use at baseline																		0.752
Yes	140	5	3.6	139	15	10.8	0.019	3.02	(1.13	8.09)	3.27	(1.15	9.25)	0.07	(0.01	0.13)		
No	148	10	6.8	149	24	16.1	0.011	2.38	(1.18	4.81)	2.65	(1.22	5.76)	0.09	(0.02	0.17)		
SSc subtype																		0.667
Diffuse cutaneous SSc	146	7	4.8	153	17	11.1	0.044	2.32	(0.99	5.42)	2.48	(1.00	6.18)	0.06	(0.00	0.12)		
Limited cutaneous SSc	142	8	5.6	135	22	16.3	0.004	2.89	(1.33	6.27)	3.26	(1.40	7.61)	0.11	(0.03	0.18)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	14	4.9	288	28	9.7	0.025	2.00	(1.08	3.72)	2.11	(1.09	4.09)	0.05	(0.01	0.09)		
ATA status																		0.790
Positive	177	6	3.4	173	13	7.5	0.089	2.22	(0.86	5.70)	2.32	(0.86	6.24)	0.04	(-0.01	0.09)		
Negative	111	8	7.2	115	15	13.0	0.147	1.81	(0.80	4.10)	1.93	(0.78	4.76)	0.06	(-0.02	0.14)		
Gender																		0.316
Male	76	3	3.9	67	9	13.4	0.041	3.40	(0.96	12.05)	3.78	(0.98	14.58)	0.09	(0.00	0.19)		
Female	212	11	5.2	221	19	8.6	0.163	1.66	(0.81	3.40)	1.72	(0.80	3.70)	0.03	(-0.01	0.08)		
Age (<65 / >=65)																		0.179
<65	229	11	4.8	224	16	7.1	0.293	1.49	(0.71	3.13)	1.52	(0.69	3.36)	0.02	(-0.02	0.07)		
>=65	59	3	5.1	64	12	18.8	0.021	3.69	(1.09	12.42)	4.31	(1.15	16.13)	0.14	(0.03	0.25)		
Race																		0.224
White	186	10	5.4	201	18	9.0	0.175	1.67	(0.79	3.52)	1.73	(0.78	3.85)	0.04	(-0.02	0.09)		
Asian	81	2	2.5	62	9	14.5	0.007	5.88	(1.32	26.24)	6.71	(1.39	32.28)	0.12	(0.03	0.21)		
Black or African American	16	1	6.3	20	1	5.0	0.871	0.80	(0.05	11.82)	0.79	(0.05	13.69)	-0.01	(-0.16	0.14)		
Region																		0.256
Asia	71	1	1.4	59	8	13.6	0.007	9.63	(1.24	74.78)	10.98	(1.33	90.56)	0.12	(0.03	0.21)		
Europe	126	8	6.3	140	11	7.9	0.633	1.24	(0.51	2.98)	1.26	(0.49	3.23)	0.02	(-0.05	0.08)		
Canada and United States	73	4	5.5	69	7	10.1	0.299	1.85	(0.57	6.05)	1.95	(0.54	6.97)	0.05	(-0.04	0.13)		
Rest of World	18	1	5.6	20	2	10.0	0.612	1.80	(0.18	18.21)	1.89	(0.16	22.79)	0.04	(-0.12	0.21)		
Mycophenolate use at baseline																		0.118
Yes	140	11	7.9	139	15	10.8	0.399	1.37	(0.65	2.88)	1.42	(0.63	3.21)	0.03	(-0.04	0.10)		
No	148	3	2.0	149	13	8.7	0.011	4.30	(1.25	14.79)	4.62	(1.29	16.57)	0.07	(0.02	0.12)		
SSc subtype																		0.960
Diffuse cutaneous SSc	146	6	4.1	153	13	8.5	0.120	2.07	(0.81	5.29)	2.17	(0.80	5.86)	0.04	(-0.01	0.10)		
Limited cutaneous SSc	142	8	5.6	135	15	11.1	0.099	1.97	(0.86	4.50)	2.09	(0.86	5.11)	0.05	(-0.01	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Cough

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	63	21.9	288	41	14.2	0.017	0.65	(0.46	0.93)	0.59	(0.38	0.91)	-0.08	(-0.14	-0.01)		
ATA status																		0.644
Positive	177	43	24.3	173	26	15.0	0.029	0.62	(0.40	0.96)	0.55	(0.32	0.95)	-0.09	(-0.18	-0.01)		
Negative	111	20	18.0	115	15	13.0	0.301	0.72	(0.39	1.34)	0.68	(0.33	1.41)	-0.05	(-0.14	0.04)		
Gender																		0.339
Male	76	17	22.4	67	13	19.4	0.664	0.87	(0.46	1.65)	0.84	(0.37	1.88)	-0.03	(-0.16	0.10)		
Female	212	46	21.7	221	28	12.7	0.013	0.58	(0.38	0.90)	0.52	(0.31	0.87)	-0.09	(-0.16	-0.02)		
Age (<65 / >=65)																		0.286
<65	229	51	22.3	224	29	12.9	0.009	0.58	(0.38	0.88)	0.52	(0.32	0.85)	-0.09	(-0.16	-0.02)		
>=65	59	12	20.3	64	12	18.8	0.824	0.92	(0.45	1.89)	0.90	(0.37	2.21)	-0.02	(-0.16	0.12)		
Race																		0.461
White	186	47	25.3	201	31	15.4	0.016	0.61	(0.41	0.92)	0.54	(0.33	0.89)	-0.10	(-0.18	-0.02)		
Asian	81	13	16.0	62	6	9.7	0.266	0.60	(0.24	1.50)	0.56	(0.20	1.57)	-0.06	(-0.17	0.04)		
Black or African American	16	2	12.5	20	4	20.0	0.549	1.60	(0.33	7.65)	1.75	(0.28	11.05)	0.08	(-0.16	0.31)		
Region																		0.924
Asia	71	11	15.5	59	5	8.5	0.225	0.55	(0.20	1.49)	0.51	(0.16	1.55)	-0.07	(-0.18	0.04)		
Europe	126	31	24.6	140	21	15.0	0.049	0.61	(0.37	1.00)	0.54	(0.29	1.00)	-0.10	(-0.19	-0.00)		
Canada and United States	73	19	26.0	69	14	20.3	0.418	0.78	(0.42	1.43)	0.72	(0.33	1.59)	-0.06	(-0.20	0.08)		
Rest of World	18	2	11.1	20	1	5.0	0.485	0.45	(0.04	4.55)	0.42	(0.03	5.08)	-0.06	(-0.23	0.11)		
Mycophenolate use at baseline																		0.719
Yes	140	36	25.7	139	25	18.0	0.118	0.70	(0.44	1.10)	0.63	(0.36	1.13)	-0.08	(-0.17	0.02)		
No	148	27	18.2	149	16	10.7	0.066	0.59	(0.33	1.05)	0.54	(0.28	1.05)	-0.08	(-0.15	0.00)		
SSc subtype																		0.761
Diffuse cutaneous SSc	146	32	21.9	153	23	15.0	0.125	0.69	(0.42	1.11)	0.63	(0.35	1.14)	-0.07	(-0.16	0.02)		
Limited cutaneous SSc	142	31	21.8	135	18	13.3	0.064	0.61	(0.36	1.04)	0.55	(0.29	1.04)	-0.08	(-0.17	0.00)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Dyspnoea exertional

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	12	4.2	288	3	1.0	0.019	0.25	(0.07	0.88)	0.24	(0.07	0.87)	-0.03	(-0.06	-0.01)		
ATA status																		0.181
Positive	177	9	5.1	173	1	0.6	0.011	0.11	(0.01	0.89)	0.11	(0.01	0.87)	-0.05	(-0.08	-0.01)		
Negative	111	3	2.7	115	2	1.7	0.622	0.64	(0.11	3.78)	0.64	(0.10	3.89)	-0.01	(-0.05	0.03)		
Age (<65 / >=65)																		0.426
<65	229	10	4.4	224	3	1.3	0.054	0.31	(0.09	1.10)	0.30	(0.08	1.09)	-0.03	(-0.06	0.00)		
>=65	59	2	3.4	64	0	0.0	0.138	0.00			0.00			-0.03	(-0.08	0.01)		
Race																		0.498
White	186	9	4.8	201	3	1.5	0.058	0.31	(0.08	1.12)	0.30	(0.08	1.12)	-0.03	(-0.07	0.00)		
Asian	81	2	2.5	62	0	0.0	0.213	0.00			0.00			-0.02	(-0.06	0.01)		
Black or African American	16	0	0.0	20	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
SSc subtype																		0.956
Diffuse cutaneous SSc	146	4	2.7	153	1	0.7	0.160	0.24	(0.03	2.11)	0.23	(0.03	2.11)	-0.02	(-0.05	0.01)		
Limited cutaneous SSc	142	8	5.6	135	2	1.5	0.064	0.26	(0.06	1.22)	0.25	(0.05	1.21)	-0.04	(-0.08	0.00)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Table 12.2.11 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and PT and by subgroup - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Pneumonia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower Upper		OR	Lower Upper		RD	Lower Upper	
Overall summary All patients	288	2	0.7	288	10	3.5	0.020	5.00	(1.11	22.62)	5.14	(1.12	23.69)	0.03	(0.00	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only PTs with a statistically significant effect in the total population are presented.

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Präspezifizierte UE inkl. Subgruppenanalysen

AE nach CTCAE-Schweregrad

Ausschließlich das AE Diarrhö wurde nach CTCAE-Schweregrad erfasst

Table 12.2.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade ≥ 3 over the whole trial by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	10	3.5	288	37	12.8	<.001	3.70	(1.88 7.30)		4.10	(2.00 8.41)		0.09	(0.05 0.14)				
ATA status																			
Positive	177	7	4.0	173	19	11.0	0.012	2.78	(1.20 6.44)		3.00	(1.23 7.32)		0.07	(0.02 0.13)			0.301	
Negative	111	3	2.7	115	18	15.7	<.001	5.79	(1.75 19.11)		6.68	(1.91 23.38)		0.13	(0.06 0.20)				
Gender																			
Male	76	4	5.3	67	6	9.0	0.388	1.70	(0.50 5.77)		1.77	(0.48 6.56)		0.04	(-0.05 0.12)			0.145	
Female	212	6	2.8	221	31	14.0	<.001	4.96	(2.11 11.64)		5.60	(2.29 13.72)		0.11	(0.06 0.16)				
Age (<65 / \geq 65)																			
<65	229	8	3.5	224	27	12.1	<.001	3.45	(1.60 7.43)		3.79	(1.68 8.53)		0.09	(0.04 0.13)			0.711	
\geq 65	59	2	3.4	64	10	15.6	0.022	4.61	(1.05 20.18)		5.28	(1.11 25.19)		0.12	(0.02 0.22)				
Race																			
White	186	8	4.3	201	27	13.4	0.002	3.12	(1.46 6.70)		3.45	(1.53 7.81)		0.09	(0.04 0.15)			0.727	
Asian	81	2	2.5	62	7	11.3	0.031	4.57	(0.98 21.25)		5.03	(1.01 25.12)		0.09	(0.00 0.17)				
Black or African American	16	0	0.0	20	2	10.0	0.193							0.10	(-0.03 0.23)				
Region																			
Asia	71	1	1.4	59	6	10.2	0.028	7.22	(0.89 58.30)		7.92	(0.93 67.82)		0.09	(0.01 0.17)			0.181	
Europe	126	7	5.6	140	14	10.0	0.180	1.80	(0.75 4.32)		1.89	(0.74 4.84)		0.04	(-0.02 0.11)				
Canada and United States	73	2	2.7	69	14	20.3	<.001	7.41	(1.75 31.40)		9.04	(1.97 41.43)		0.18	(0.07 0.28)				
Rest of World	18	0	0.0	20	3	15.0	0.087							0.15	(-0.01 0.31)				
Mycophenolate use at baseline																			
Yes	140	6	4.3	139	19	13.7	0.006	3.19	(1.31 7.75)		3.54	(1.37 9.15)		0.09	(0.03 0.16)			0.652	
No	148	4	2.7	149	18	12.1	0.002	4.47	(1.55 12.89)		4.95	(1.63 14.99)		0.09	(0.04 0.15)				
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	146	8	5.5	153	23	15.0	0.007	2.74	(1.27 5.94)		3.05	(1.32 7.07)		0.10	(0.03 0.16)			0.256	
Limited cutaneous SSc	142	2	1.4	135	14	10.4	0.001	7.36	(1.71 31.79)		8.10	(1.80 36.35)		0.09	(0.03 0.14)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and \geq 3.

A missing CTCAE-Grade is considered as CTCAE-Grade \geq 3.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has \geq 10 events.

tlf\r312-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 12.2.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]						p-value [3]									
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio				Risk difference								
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper		RD	Lower	Upper						
Overall summary																							
All patients	288	84	29.2	288	183	63.5	<.001	2.18	(1.78	2.66)	4.23	(2.98	6.00)	0.34	(0.27	0.42)							
ATA status																							
Positive	177	53	29.9	173	112	64.7	<.001	2.16	(1.68	2.78)	4.30	(2.74	6.72)	0.35	(0.25	0.45)							0.932
Negative	111	31	27.9	115	71	61.7	<.001	2.21	(1.59	3.08)	4.16	(2.38	7.29)	0.34	(0.22	0.46)							
Gender																							
Male	76	22	28.9	67	48	71.6	<.001	2.47	(1.69	3.63)	6.20	(3.00	12.82)	0.43	(0.28	0.58)							0.246
Female	212	62	29.2	221	135	61.1	<.001	2.09	(1.65	2.64)	3.80	(2.54	5.67)	0.32	(0.23	0.41)							
Age (<65 / >=65)																							
<65	229	69	30.1	224	142	63.4	<.001	2.10	(1.69	2.62)	4.02	(2.71	5.94)	0.33	(0.25	0.42)							0.552
>=65	59	15	25.4	64	41	64.1	<.001	2.52	(1.57	4.05)	5.23	(2.40	11.38)	0.39	(0.22	0.55)							
Race																							
White	186	57	30.6	201	121	60.2	<.001	1.96	(1.54	2.51)	3.42	(2.25	5.21)	0.30	(0.20	0.39)							0.124
Asian	81	21	25.9	62	43	69.4	<.001	2.68	(1.79	4.01)	6.47	(3.10	13.47)	0.43	(0.29	0.58)							
Black or African American	16	3	18.8	20	15	75.0	<.001	4.00	(1.40	11.44)	13.00	(2.59	65.20)	0.56	(0.29	0.83)							
Region																							
Asia	71	21	29.6	59	42	71.2	<.001	2.41	(1.62	3.57)	5.88	(2.75	12.57)	0.42	(0.26	0.57)							0.815
Europe	126	33	26.2	140	81	57.9	<.001	2.21	(1.60	3.06)	3.87	(2.30	6.51)	0.32	(0.20	0.43)							
Canada and United States	73	26	35.6	69	50	72.5	<.001	2.03	(1.45	2.86)	4.76	(2.33	9.71)	0.37	(0.22	0.52)							
Rest of World	18	4	22.2	20	10	50.0	0.076	2.25	(0.85	5.93)	3.50	(0.85	14.41)	0.28	(-0.01	0.57)							
Mycophenolate use at baseline																							
Yes	140	43	30.7	139	88	63.3	<.001	2.06	(1.56	2.72)	3.89	(2.37	6.40)	0.33	(0.22	0.44)							0.643
No	148	41	27.7	149	95	63.8	<.001	2.30	(1.73	3.07)	4.59	(2.81	7.50)	0.36	(0.25	0.47)							
SSc subtype																							
Diffuse cutaneous SSc	146	42	28.8	153	93	60.8	<.001	2.11	(1.59	2.81)	3.84	(2.37	6.22)	0.32	(0.21	0.43)							0.547
Limited cutaneous SSc	142	42	29.6	135	90	66.7	<.001	2.25	(1.70	2.98)	4.76	(2.87	7.91)	0.37	(0.26	0.48)							

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and >=3.

A missing CTCAE-Grade is considered as CTCAE-Grade>=3.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)

Table 12.2.14 Frequency [N, %] of patients with adverse events leading to premature treatment discontinuation over the whole trial by treatment, primary system organ class and preferred term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nint 150bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Number of patients with at least one adverse event leading to premature treatment discontinuation	29	10.1	50	17.4
Gastrointestinal disorders	5	1.7	29	10.1
Diarrhoea	1	0.3	22	7.6
Nausea	0	0.0	6	2.1
Vomiting	1	0.3	4	1.4
Abdominal pain upper	1	0.3	3	1.0
Dysphagia	0	0.0	1	0.3
Abdominal distension	1	0.3	0	0.0
Intestinal mass	1	0.3	0	0.0
Cardiac disorders	5	1.7	4	1.4
Cardiac failure	0	0.0	1	0.3
Congestive cardiomyopathy	0	0.0	1	0.3
Myocarditis	0	0.0	1	0.3
Pleuropericarditis	0	0.0	1	0.3
Right ventricular failure	0	0.0	1	0.3
Angina pectoris	1	0.3	0	0.0
Atrial fibrillation	1	0.3	0	0.0
Atrial flutter	2	0.7	0	0.0
Restrictive cardiomyopathy	1	0.3	0	0.0
Investigations	1	0.3	4	1.4
Alanine aminotransferase increased	0	0.0	2	0.7
Blood alkaline phosphatase increased	0	0.0	1	0.3
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0.0	1	0.3
Transaminases increased	0	0.0	1	0.3
Weight decreased	0	0.0	1	0.3
Cell marker increased	1	0.3	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8	2.8	4	1.4
Interstitial lung disease	3	1.0	3	1.0
Acute lung injury	0	0.0	1	0.3
Haemothorax	1	0.3	0	0.0
Pulmonary embolism	1	0.3	0	0.0
Pulmonary fibrosis	1	0.3	0	0.0
Systemic sclerosis pulmonary	1	0.3	0	0.0
Throat irritation	1	0.3	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 12.2.14 Frequency [N, %] of patients with adverse events leading to premature treatment discontinuation over the whole trial by treatment, primary system organ class and preferred term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nint 150bid	
	N	%	N	%
Hepatobiliary disorders	1	0.3	3	1.0
Drug-induced liver injury	1	0.3	1	0.3
Liver disorder	0	0.0	1	0.3
Liver injury	0	0.0	1	0.3
General disorders and administration site conditions	1	0.3	2	0.7
Asthenia	0	0.0	1	0.3
Malaise	1	0.3	1	0.3
Infections and infestations	0	0.0	2	0.7
Pneumonia	0	0.0	1	0.3
Septic shock	0	0.0	1	0.3
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	2	0.7
Lung adenocarcinoma	0	0.0	1	0.3
Malignant melanoma	0	0.0	1	0.3
Nervous system disorders	0	0.0	2	0.7
Cerebrovascular disorder	0	0.0	1	0.3
Dizziness	0	0.0	1	0.3
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	0.3	2	0.7
Dermatitis psoriasiform	0	0.0	1	0.3
Skin hypertrophy	0	0.0	1	0.3
Petechiae	1	0.3	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders	0	0.0	1	0.3
Leukopenia	0	0.0	1	0.3
Vascular disorders	3	1.0	1	0.3
Hypertension	0	0.0	1	0.3
Aortic stenosis	1	0.3	0	0.0
Raynaud's phenomenon	1	0.3	0	0.0
Thrombophlebitis superficial	1	0.3	0	0.0
Eye disorders	1	0.3	0	0.0
Macular oedema	1	0.3	0	0.0
Retinal vein occlusion	1	0.3	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	1.0	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 12.2.14 Frequency [N, %] of patients with adverse events leading to premature treatment discontinuation over the whole trial by treatment, primary system organ class and preferred term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nint 150bid	
	N	%	N	%
Intervertebral disc protrusion	1	0.3	0	0.0
Rheumatic disorder	1	0.3	0	0.0
Systemic scleroderma	1	0.3	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days
 Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
 MedDRA version used for reporting: 21.1

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

UE nach SOC und PT

Alle Ergebnisse (ohne Subgruppenanalysen)

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Blood and lymphatic system disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	17	5.9	288	11	3.8	0.245	0.65	(0.31	1.36)	0.63	(0.29	1.38)	-0.02	(-0.06	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Cardiac disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	26	9.0	288	25	8.7	0.883	0.96	(0.57	1.62)	0.96	(0.54	1.70)	-0.00	(-0.05	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Ear and labyrinth disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	15	5.2	288	15	5.2	1.000	1.00	(0.50	2.01)	1.00	(0.48	2.09)	0.00	(-0.04	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Eye disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	16	5.6	288	13	4.5	0.568	0.81	(0.40	1.66)	0.80	(0.38	1.70)	-0.01	(-0.05	0.03)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	164	56.9	288	254	88.2	<.001	1.55	(1.39	1.73)	5.65	(3.68	8.66)	0.31	(0.24	0.38)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	72	25.0	288	77	26.7	0.634	1.07	(0.81	1.41)	1.09	(0.75	1.59)	0.02	(-0.05	0.09)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	5	1.7	288	15	5.2	0.023	3.00	(1.10	8.15)	3.11	(1.12	8.67)	0.03	(0.00	0.06)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	183	63.5	288	180	62.5	0.796	0.98	(0.87	1.11)	0.96	(0.68	1.34)	-0.01	(-0.09	0.07)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	27	9.4	288	34	11.8	0.343	1.26	(0.78	2.03)	1.29	(0.76	2.21)	0.02	(-0.03	0.07)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	48	16.7	288	86	29.9	<.001	1.79	(1.31	2.45)	2.13	(1.43	3.17)	0.13	(0.06	0.20)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	22	7.6	288	44	15.3	0.004	2.00	(1.23	3.25)	2.18	(1.27	3.74)	0.08	(0.02	0.13)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	87	30.2	288	100	34.7	0.247	1.15	(0.91	1.46)	1.23	(0.87	1.74)	0.05	(-0.03	0.12)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	59	20.5	288	60	20.8	0.918	1.02	(0.74	1.40)	1.02	(0.68	1.53)	0.00	(-0.06	0.07)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Psychiatric disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	24	8.3	288	23	8.0	0.879	0.96	(0.55	1.66)	0.95	(0.53	1.73)	-0.00	(-0.05	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Renal and urinary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	11	3.8	288	10	3.5	0.824	0.91	(0.39	2.11)	0.91	(0.38	2.17)	-0.00	(-0.03	0.03)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Reproductive system and breast disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	12	4.2	288	12	4.2	1.000	1.00	(0.46	2.19)	1.00	(0.44	2.26)	0.00	(-0.03	0.03)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	111	38.5	288	101	35.1	0.388	0.91	(0.73	1.13)	0.86	(0.61	1.21)	-0.03	(-0.11	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	94	32.6	288	96	33.3	0.859	1.02	(0.81	1.29)	1.03	(0.73	1.46)	0.01	(-0.07	0.08)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Vascular disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	25	8.7	288	34	11.8	0.216	1.36	(0.83	2.22)	1.41	(0.82	2.43)	0.03	(-0.02	0.08)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.2 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	5	1.7	288	11	3.8	0.128	2.20	(0.77	6.25)	2.25	(0.77	6.55)	0.02	(-0.01	0.05)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.2 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	10	3.5	288	19	6.6	0.086	1.90	(0.90	4.01)	1.96	(0.90	4.30)	0.03	(-0.00	0.07)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.2 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	25	8.7	288	27	9.4	0.771	1.08	(0.64	1.81)	1.09	(0.62	1.92)	0.01	(-0.04	0.05)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Cardiac disorders
 Dictionary-Derived Term: Palpitations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	6	2.1	288	10	3.5	0.310	1.67	(0.61	4.53)	1.69	(0.61	4.71)	0.01	(-0.01	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Abdominal distension

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	7	2.4	288	10	3.5	0.460	1.43	(0.55	3.70)	1.44	(0.54	3.85)	0.01	(-0.02	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Abdominal pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	21	7.3	288	33	11.5	0.086	1.57	(0.93	2.65)	1.65	(0.93	2.92)	0.04	(-0.01	0.09)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Abdominal pain upper

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	13	4.5	288	20	6.9	0.209	1.54	(0.78	3.03)	1.58	(0.77	3.24)	0.02	(-0.01	0.06)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Constipation

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	13	4.5	288	14	4.9	0.844	1.08	(0.52	2.25)	1.08	(0.50	2.34)	0.00	(-0.03	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	91	31.6	288	218	75.7	<.001	2.40	(2.00	2.87)	6.74	(4.67	9.72)	0.44	(0.37	0.51)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Gastrooesophageal reflux disease

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	22	7.6	288	12	4.2	0.077	0.55	(0.28	1.08)	0.53	(0.26	1.08)	-0.03	(-0.07	0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	39	13.5	288	91	31.6	<.001	2.33	(1.66	3.27)	2.95	(1.94	4.48)	0.18	(0.11	0.25)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	30	10.4	288	71	24.7	<.001	2.37	(1.60	3.51)	2.81	(1.77	4.47)	0.14	(0.08	0.20)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
 Dictionary-Derived Term: Asthenia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	8	2.8	288	10	3.5	0.632	1.25	(0.50	3.12)	1.26	(0.49	3.24)	0.01	(-0.02	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
 Dictionary-Derived Term: Fatigue

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	20	6.9	288	31	10.8	0.107	1.55	(0.91	2.65)	1.62	(0.90	2.91)	0.04	(-0.01	0.08)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
 Dictionary-Derived Term: Peripheral swelling

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	10	3.5	288	4	1.4	0.105	0.40	(0.13	1.26)	0.39	(0.12	1.26)	-0.02	(-0.05	0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
 Dictionary-Derived Term: Pyrexia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	13	4.5	288	17	5.9	0.453	1.31	(0.65	2.64)	1.33	(0.63	2.79)	0.01	(-0.02	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Bronchitis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	24	8.3	288	16	5.6	0.190	0.67	(0.36	1.23)	0.65	(0.34	1.25)	-0.03	(-0.07	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Influenza

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	15	5.2	288	12	4.2	0.554	0.80	(0.38	1.68)	0.79	(0.36	1.72)	-0.01	(-0.04	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Nasopharyngitis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	49	17.0	288	36	12.5	0.127	0.73	(0.49	1.09)	0.70	(0.44	1.11)	-0.05	(-0.10	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Pneumonia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	6	2.1	288	12	4.2	0.151	2.00	(0.76	5.26)	2.04	(0.76	5.52)	0.02	(-0.01	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Respiratory tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	15	5.2	288	5	1.7	0.023	0.33	(0.12	0.91)	0.32	(0.12	0.90)	-0.03	(-0.06	-0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Sinusitis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	11	3.8	288	11	3.8	1.000	1.00	(0.44	2.27)	1.00	(0.43	2.34)	0.00	(-0.03	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Upper respiratory tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	35	12.2	288	33	11.5	0.796	0.94	(0.60	1.47)	0.94	(0.56	1.55)	-0.01	(-0.06	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Urinary tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	23	8.0	288	24	8.3	0.879	1.04	(0.60	1.81)	1.05	(0.58	1.90)	0.00	(-0.04	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	3	1.0	288	21	7.3	<.001	7.00	(2.11	23.21)	7.47	(2.20	25.34)	0.06	(0.03	0.09)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	1	0.3	288	15	5.2	<.001	15.00	(1.99	>99.99)	15.77	(2.07	>99.99)	0.05	(0.02	0.08)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	4	1.4	288	17	5.9	0.004	4.25	(1.45	12.48)	4.45	(1.48	13.40)	0.05	(0.01	0.08)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	12	4.2	288	34	11.8	<.001	2.83	(1.50	5.36)	3.08	(1.56	6.08)	0.08	(0.03	0.12)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	12	4.2	288	27	9.4	0.013	2.25	(1.16	4.35)	2.38	(1.18	4.79)	0.05	(0.01	0.09)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Arthralgia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	19	6.6	288	17	5.9	0.731	0.89	(0.47	1.69)	0.89	(0.45	1.75)	-0.01	(-0.05	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Arthritis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	10	3.5	288	5	1.7	0.191	0.50	(0.17	1.44)	0.49	(0.17	1.46)	-0.02	(-0.04	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Back pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	12	4.2	288	16	5.6	0.438	1.33	(0.64	2.77)	1.35	(0.63	2.91)	0.01	(-0.02	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Musculoskeletal pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	4	1.4	288	11	3.8	0.067	2.75	(0.89	8.54)	2.82	(0.89	8.96)	0.02	(-0.00	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Myalgia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	10	3.5	288	13	4.5	0.523	1.30	(0.58	2.92)	1.31	(0.57	3.05)	0.01	(-0.02	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Pain in extremity

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	13	4.5	288	11	3.8	0.677	0.85	(0.39	1.86)	0.84	(0.37	1.91)	-0.01	(-0.04	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Dizziness

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	12	4.2	288	17	5.9	0.341	1.42	(0.69	2.91)	1.44	(0.68	3.08)	0.02	(-0.02	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Headache

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	24	8.3	288	27	9.4	0.660	1.13	(0.67	1.90)	1.14	(0.64	2.02)	0.01	(-0.04	0.06)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Cough

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	52	18.1	288	34	11.8	0.035	0.65	(0.44	0.98)	0.61	(0.38	0.97)	-0.06	(-0.12	-0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Dyspnoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	25	8.7	288	21	7.3	0.539	0.84	(0.48	1.47)	0.83	(0.45	1.51)	-0.01	(-0.06	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Epistaxis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	11	3.8	288	8	2.8	0.484	0.73	(0.30	1.78)	0.72	(0.29	1.82)	-0.01	(-0.04	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	9	3.1	288	13	4.5	0.385	1.44	(0.63	3.33)	1.47	(0.62	3.48)	0.01	(-0.02	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Oropharyngeal pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	10	3.5	288	10	3.5	1.000	1.00	(0.42	2.37)	1.00	(0.41	2.44)	0.00	(-0.03	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Productive cough

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	3	1.0	288	10	3.5	0.050	3.33	(0.93	11.99)	3.42	(0.93	12.55)	0.02	(0.00	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Rash

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	7	2.4	288	10	3.5	0.460	1.43	(0.55	3.70)	1.44	(0.54	3.85)	0.01	(-0.02	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Skin ulcer

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	50	17.4	288	53	18.4	0.744	1.06	(0.75	1.50)	1.07	(0.70	1.64)	0.01	(-0.05	0.07)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Vascular disorders
 Dictionary-Derived Term: Hypertension

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	4	1.4	288	11	3.8	0.067	2.75	(0.89	8.54)	2.82	(0.89	8.96)	0.02	(-0.00	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 95.1.4 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and PT - Treated Set

No data satisfying the report criteria

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

UE nach SOC und PT

Alle Ergebnisse (ohne Subgruppenanalysen)

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Blood and lymphatic system disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	23	8.0	288	14	4.9	0.126	0.61	(0.32	1.16)	0.59	(0.30	1.17)	-0.03	(-0.07	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Cardiac disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	36	12.5	288	31	10.8	0.516	0.86	(0.55	1.35)	0.84	(0.51	1.41)	-0.02	(-0.07	0.03)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Ear and labyrinth disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	19	6.6	288	18	6.3	0.865	0.95	(0.51	1.77)	0.94	(0.48	1.84)	-0.00	(-0.04	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Eye disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	22	7.6	288	19	6.6	0.627	0.86	(0.48	1.56)	0.85	(0.45	1.61)	-0.01	(-0.05	0.03)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	178	61.8	288	256	88.9	<.001	1.44	(1.30	1.59)	4.94	(3.19	7.66)	0.27	(0.20	0.34)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	81	28.1	288	89	30.9	0.465	1.10	(0.85	1.41)	1.14	(0.80	1.64)	0.03	(-0.05	0.10)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	7	2.4	288	17	5.9	0.037	2.43	(1.02	5.77)	2.52	(1.03	6.17)	0.03	(0.00	0.07)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	196	68.1	288	200	69.4	0.719	1.02	(0.91	1.14)	1.07	(0.75	1.52)	0.01	(-0.06	0.09)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	39	13.5	288	41	14.2	0.810	1.05	(0.70	1.58)	1.06	(0.66	1.70)	0.01	(-0.05	0.06)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	288	59	20.5	288	104	36.1	<.001	1.76	(1.34	2.32)	2.19	(1.51	3.19)	0.16	(0.08	0.23)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	29	10.1	288	50	17.4	0.011	1.72	(1.12	2.64)	1.88	(1.15	3.06)	0.07	(0.02	0.13)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	102	35.4	288	115	39.9	0.264	1.13	(0.91	1.39)	1.21	(0.86	1.70)	0.05	(-0.03	0.12)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	7	2.4	288	14	4.9	0.120	2.00	(0.82	4.88)	2.05	(0.82	5.16)	0.02	(-0.01	0.05)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	66	22.9	288	67	23.3	0.921	1.02	(0.75	1.37)	1.02	(0.69	1.50)	0.00	(-0.07	0.07)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Psychiatric disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	29	10.1	288	23	8.0	0.383	0.79	(0.47	1.34)	0.78	(0.44	1.38)	-0.02	(-0.07	0.03)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Renal and urinary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	15	5.2	288	12	4.2	0.554	0.80	(0.38	1.68)	0.79	(0.36	1.72)	-0.01	(-0.04	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Reproductive system and breast disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	16	5.6	288	18	6.3	0.724	1.13	(0.59	2.16)	1.13	(0.57	2.27)	0.01	(-0.03	0.05)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	133	46.2	288	112	38.9	0.077	0.84	(0.70	1.02)	0.74	(0.53	1.03)	-0.07	(-0.15	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	107	37.2	288	106	36.8	0.931	0.99	(0.80	1.23)	0.99	(0.70	1.38)	-0.00	(-0.08	0.08)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Vascular disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	31	10.8	288	42	14.6	0.168	1.35	(0.88	2.09)	1.42	(0.86	2.32)	0.04	(-0.02	0.09)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.2 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Cardiac disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	11	3.8	288	11	3.8	1.000	1.00	(0.44	2.27)	1.00	(0.43	2.34)	0.00	(-0.03	0.03)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.2 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	6	2.1	288	11	3.8	0.218	1.83	(0.69	4.89)	1.87	(0.68	5.12)	0.02	(-0.01	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.2 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	12	4.2	288	26	9.0	0.019	2.17	(1.12	4.21)	2.28	(1.13	4.62)	0.05	(0.01	0.09)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.2 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	34	11.8	288	34	11.8	1.000	1.00	(0.64	1.56)	1.00	(0.60	1.66)	0.00	(-0.05	0.05)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Cardiac disorders
 Dictionary-Derived Term: Palpitations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	8	2.8	288	11	3.8	0.484	1.38	(0.56	3.37)	1.39	(0.55	3.51)	0.01	(-0.02	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Ear and labyrinth disorders
 Dictionary-Derived Term: Vertigo

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	10	3.5	288	9	3.1	0.816	0.90	(0.37	2.18)	0.90	(0.36	2.24)	-0.00	(-0.03	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Abdominal distension

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	9	3.1	288	11	3.8	0.649	1.22	(0.51	2.90)	1.23	(0.50	3.02)	0.01	(-0.02	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Abdominal pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	21	7.3	288	36	12.5	0.036	1.71	(1.03	2.86)	1.82	(1.03	3.20)	0.05	(0.00	0.10)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Abdominal pain upper

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	15	5.2	288	21	7.3	0.302	1.40	(0.74	2.66)	1.43	(0.72	2.84)	0.02	(-0.02	0.06)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Constipation

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	19	6.6	288	15	5.2	0.479	0.79	(0.41	1.52)	0.78	(0.39	1.56)	-0.01	(-0.05	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	94	32.6	288	220	76.4	<.001	2.34	(1.96	2.80)	6.68	(4.63	9.64)	0.44	(0.36	0.51)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Dyspepsia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	9	3.1	288	10	3.5	0.816	1.11	(0.46	2.69)	1.12	(0.45	2.79)	0.00	(-0.03	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Dysphagia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	11	3.8	288	8	2.8	0.484	0.73	(0.30	1.78)	0.72	(0.29	1.82)	-0.01	(-0.04	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Gastroesophageal reflux disease

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	26	9.0	288	20	6.9	0.356	0.77	(0.44	1.35)	0.75	(0.41	1.38)	-0.02	(-0.07	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	41	14.2	288	96	33.3	<.001	2.34	(1.69	3.25)	3.01	(2.00	4.55)	0.19	(0.12	0.26)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	33	11.5	288	78	27.1	<.001	2.36	(1.63	3.43)	2.87	(1.84	4.48)	0.16	(0.09	0.22)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
 Dictionary-Derived Term: Asthenia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	8	2.8	288	11	3.8	0.484	1.38	(0.56	3.37)	1.39	(0.55	3.51)	0.01	(-0.02	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
 Dictionary-Derived Term: Chest pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	13	4.5	288	8	2.8	0.266	0.62	(0.26	1.46)	0.60	(0.25	1.48)	-0.02	(-0.05	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
 Dictionary-Derived Term: Fatigue

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	21	7.3	288	33	11.5	0.086	1.57	(0.93	2.65)	1.65	(0.93	2.92)	0.04	(-0.01	0.09)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
 Dictionary-Derived Term: Oedema peripheral

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	9	3.1	288	10	3.5	0.816	1.11	(0.46	2.69)	1.12	(0.45	2.79)	0.00	(-0.03	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
 Dictionary-Derived Term: Peripheral swelling

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	10	3.5	288	6	2.1	0.310	0.60	(0.22	1.63)	0.59	(0.21	1.65)	-0.01	(-0.04	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
 Dictionary-Derived Term: Pyrexia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	15	5.2	288	20	6.9	0.383	1.33	(0.70	2.55)	1.36	(0.68	2.71)	0.02	(-0.02	0.06)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Bronchitis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	28	9.7	288	22	7.6	0.375	0.79	(0.46	1.34)	0.77	(0.43	1.38)	-0.02	(-0.07	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Cystitis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	6	2.1	288	11	3.8	0.218	1.83	(0.69	4.89)	1.87	(0.68	5.12)	0.02	(-0.01	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Influenza

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	15	5.2	288	17	5.9	0.716	1.13	(0.58	2.23)	1.14	(0.56	2.33)	0.01	(-0.03	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Nasopharyngitis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	56	19.4	288	43	14.9	0.151	0.77	(0.53	1.10)	0.73	(0.47	1.12)	-0.05	(-0.11	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Pneumonia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	8	2.8	288	18	6.3	0.045	2.25	(0.99	5.09)	2.33	(1.00	5.46)	0.03	(0.00	0.07)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Respiratory tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	16	5.6	288	13	4.5	0.568	0.81	(0.40	1.66)	0.80	(0.38	1.70)	-0.01	(-0.05	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Sinusitis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	13	4.5	288	14	4.9	0.844	1.08	(0.52	2.25)	1.08	(0.50	2.34)	0.00	(-0.03	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Upper respiratory tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	44	15.3	288	39	13.5	0.553	0.89	(0.59	1.32)	0.87	(0.55	1.38)	-0.02	(-0.07	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Urinary tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	28	9.7	288	29	10.1	0.889	1.04	(0.63	1.70)	1.04	(0.60	1.80)	0.00	(-0.05	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	4	1.4	288	22	7.6	<.001	5.50	(1.92	15.76)	5.87	(2.00	17.26)	0.06	(0.03	0.10)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	1	0.3	288	16	5.6	<.001	16.00	(2.14	>99.99)	16.88	(2.22	>99.99)	0.05	(0.02	0.08)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	4	1.4	288	19	6.6	0.001	4.75	(1.64	13.79)	5.01	(1.68	14.93)	0.05	(0.02	0.08)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	15	5.2	288	39	13.5	<.001	2.60	(1.47	4.61)	2.85	(1.53	5.30)	0.08	(0.04	0.13)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	14	4.9	288	28	9.7	0.025	2.00	(1.08	3.72)	2.11	(1.09	4.09)	0.05	(0.01	0.09)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Hypokalaemia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	6	2.1	288	10	3.5	0.310	1.67	(0.61	4.53)	1.69	(0.61	4.71)	0.01	(-0.01	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Arthralgia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	23	8.0	288	23	8.0	1.000	1.00	(0.57	1.74)	1.00	(0.55	1.83)	0.00	(-0.04	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Arthritis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	14	4.9	288	7	2.4	0.120	0.50	(0.20	1.22)	0.49	(0.19	1.23)	-0.02	(-0.05	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Back pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	15	5.2	288	20	6.9	0.383	1.33	(0.70	2.55)	1.36	(0.68	2.71)	0.02	(-0.02	0.06)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Musculoskeletal pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	6	2.1	288	14	4.9	0.069	2.33	(0.91	5.99)	2.40	(0.91	6.34)	0.03	(-0.00	0.06)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Myalgia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	11	3.8	288	16	5.6	0.324	1.45	(0.69	3.08)	1.48	(0.68	3.25)	0.02	(-0.02	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Pain in extremity

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	14	4.9	288	15	5.2	0.849	1.07	(0.53	2.18)	1.08	(0.51	2.27)	0.00	(-0.03	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Dizziness

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	15	5.2	288	19	6.6	0.479	1.27	(0.66	2.44)	1.29	(0.64	2.58)	0.01	(-0.02	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Headache

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	28	9.7	288	34	11.8	0.420	1.21	(0.76	1.95)	1.24	(0.73	2.11)	0.02	(-0.03	0.07)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Psychiatric disorders
 Dictionary-Derived Term: Insomnia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	10	3.5	288	9	3.1	0.816	0.90	(0.37	2.18)	0.90	(0.36	2.24)	-0.00	(-0.03	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Cough

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	63	21.9	288	41	14.2	0.017	0.65	(0.46	0.93)	0.59	(0.38	0.91)	-0.08	(-0.14	-0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Dyspnoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	31	10.8	288	27	9.4	0.580	0.87	(0.53	1.42)	0.86	(0.50	1.48)	-0.01	(-0.06	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Dyspnoea exertional

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	12	4.2	288	3	1.0	0.019	0.25	(0.07	0.88)	0.24	(0.07	0.87)	-0.03	(-0.06	-0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Epistaxis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	16	5.6	288	8	2.8	0.095	0.50	(0.22	1.15)	0.49	(0.20	1.15)	-0.03	(-0.06	0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	13	4.5	288	22	7.6	0.116	1.69	(0.87	3.29)	1.75	(0.86	3.54)	0.03	(-0.01	0.07)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Oropharyngeal pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	10	3.5	288	10	3.5	1.000	1.00	(0.42	2.37)	1.00	(0.41	2.44)	0.00	(-0.03	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Productive cough

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	7	2.4	288	10	3.5	0.460	1.43	(0.55	3.70)	1.44	(0.54	3.85)	0.01	(-0.02	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Rash

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	9	3.1	288	11	3.8	0.649	1.22	(0.51	2.90)	1.23	(0.50	3.02)	0.01	(-0.02	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Skin ulcer

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	56	19.4	288	57	19.8	0.916	1.02	(0.73	1.42)	1.02	(0.68	1.54)	0.00	(-0.06	0.07)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Vascular disorders
 Dictionary-Derived Term: Hypertension

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	6	2.1	288	14	4.9	0.069	2.33	(0.91	5.99)	2.40	(0.91	6.34)	0.03	(-0.00	0.06)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set

Body System or Organ Class: Vascular disorders
 Dictionary-Derived Term: Raynaud's phenomenon

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	12	4.2	288	5	1.7	0.085	0.42	(0.15	1.17)	0.41	(0.14	1.17)	-0.02	(-0.05	0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.4 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and PT - Treated Set

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Pneumonia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	2	0.7	288	10	3.5	0.020	5.00	(1.11	22.62)	5.14	(1.12	23.69)	0.03	(0.00	0.05)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 95.2.4 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and PT - Treated Set

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	288	6	2.1	288	10	3.5	0.310	1.67	(0.61	4.53)	1.69	(0.61	4.71)	0.01	(-0.01	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

UE-Analysen: Subgruppe Körpergewicht

Table 16.1.1 Proportion of patients with any adverse event over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	276	95.8	288	283	98.3	0.085	1.03	(1.00	1.06)	2.46	(0.86	7.08)	0.02	(-0.00	0.05)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.231
<=65 kg	117	111	94.9	120	119	99.2	0.051	1.05	(1.00	1.09)	6.43	(0.76	54.28)	0.04	(-0.00	0.09)		
>65 kg	171	165	96.5	168	164	97.6	0.539	1.01	(0.97	1.05)	1.49	(0.41	5.38)	0.01	(-0.02	0.05)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.2 Proportion of patients with any serious adverse event over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	62	21.5	288	69	24.0	0.487	1.11	(0.82 1.50)	1.15	(0.78 1.70)	0.02	(-0.04 0.09)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																0.903	
<=65 kg	117	26	22.2	120	29	24.2	0.723	1.09	(0.68 1.73)	1.12	(0.61 2.04)	0.02	(-0.09 0.13)				
>65 kg	171	36	21.1	168	40	23.8	0.543	1.13	(0.76 1.68)	1.17	(0.70 1.95)	0.03	(-0.06 0.12)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	25	8.7	288	46	16.0	0.008	1.84	(1.16 2.91)	2.00	(1.19 3.35)	0.07	(0.02 0.13)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																0.594	
<=65 kg	117	12	10.3	120	25	20.8	0.025	2.03	(1.07 3.85)	2.30	(1.10 4.84)	0.11	(0.01 0.20)				
>65 kg	171	13	7.6	168	21	12.5	0.133	1.64	(0.85 3.18)	1.74	(0.84 3.59)	0.05	(-0.01 0.11)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Abdominal pain (MedDRA HLT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	32	11.1	288	53	18.4	0.014	1.66	(1.10	2.49)	1.80	(1.12	2.90)	0.07	(0.02	0.13)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.681
<=65 kg	117	15	12.8	120	23	19.2	0.183	1.50	(0.82	2.72)	1.61	(0.79	3.27)	0.06	(-0.03	0.16)		
>65 kg	171	17	9.9	168	30	17.9	0.035	1.80	(1.03	3.13)	1.97	(1.04	3.73)	0.08	(0.01	0.15)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Alanine aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	3	1.0	288	21	7.3	<.001	7.00	(2.11	23.21)	7.47	(2.20	25.34)	0.06	(0.03	0.09)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.242
<=65 kg	117	2	1.7	120	7	5.8	0.097	3.41	(0.72	16.09)	3.56	(0.72	17.52)	0.04	(-0.01	0.09)		
>65 kg	171	1	0.6	168	14	8.3	<.001	14.25	(1.89	>99.99)	15.45	(2.01	>99.99)	0.08	(0.03	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Aspartate aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	1	0.3	288	15	5.2	<.001	15.00	(1.99	>99.99)	15.77	(2.07	>99.99)	0.05	(0.02	0.08)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.175
<=65 kg	117	1	0.9	120	5	4.2	0.105	4.87	(0.58	41.10)	5.04	(0.58	43.84)	0.03	(-0.01	0.07)		
>65 kg	171	0	0.0	168	10	6.0	0.001							0.06	(0.02	0.10)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Bleeding (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	24	8.3	288	32	11.1	0.261	1.33	(0.81	2.21)	1.38	(0.79	2.40)	0.03	(-0.02	0.08)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.867
<=65 kg	117	6	5.1	120	9	7.5	0.453	1.46	(0.54	3.98)	1.50	(0.52	4.36)	0.02	(-0.04	0.09)		
>65 kg	171	18	10.5	168	23	13.7	0.372	1.30	(0.73	2.32)	1.35	(0.70	2.60)	0.03	(-0.04	0.10)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	7	2.4	288	12	4.2	0.243	1.71	(0.68	4.29)	1.75	(0.68	4.50)	0.02	(-0.01	0.05)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.382
<=65 kg	117	1	0.9	120	4	3.3	0.184	3.90	(0.44	34.38)	4.00	(0.44	36.33)	0.02	(-0.01	0.06)		
>65 kg	171	6	3.5	168	8	4.8	0.562	1.36	(0.48	3.83)	1.38	(0.47	4.05)	0.01	(-0.03	0.05)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Decreased appetite (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	12	4.2	288	27	9.4	0.013	2.25	(1.16	4.35)	2.38	(1.18	4.79)	0.05	(0.01	0.09)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.703
<=65 kg	117	4	3.4	120	11	9.2	0.069	2.68	(0.88	8.18)	2.85	(0.88	9.22)	0.06	(-0.00	0.12)	
>65 kg	171	8	4.7	168	16	9.5	0.082	2.04	(0.90	4.63)	2.14	(0.89	5.16)	0.05	(-0.01	0.10)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Depression (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	7	2.4	288	4	1.4	0.361	0.57	(0.17	1.93)	0.57	(0.16	1.95)	-0.01	(-0.03	0.01)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		
<=65 kg	117	0	0.0	120	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
>65 kg	171	7	4.1	168	4	2.4	0.374	0.58	(0.17	1.95)	0.57	(0.16	1.99)	-0.02	(-0.05	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Diarrhoea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	91	31.6	288	218	75.7	<.001	2.40	(2.00	2.87)	6.74	(4.67	9.72)	0.44	(0.37	0.51)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.650
<=65 kg	117	29	24.8	120	86	71.7	<.001	2.89	(2.07	4.04)	7.68	(4.31	13.68)	0.47	(0.36	0.58)	
>65 kg	171	62	36.3	168	132	78.6	<.001	2.17	(1.75	2.68)	6.45	(3.98	10.45)	0.42	(0.33	0.52)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Gamma-glutamyltransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	4	1.4	288	17	5.9	0.004	4.25	(1.45	12.48)	4.45	(1.48	13.40)	0.05	(0.01	0.08)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.208
<=65 kg	117	3	2.6	120	7	5.8	0.211	2.28	(0.60	8.59)	2.35	(0.59	9.33)	0.03	(-0.02	0.08)	
>65 kg	171	1	0.6	168	10	6.0	0.005	10.18	(1.32	78.64)	10.76	(1.36	85.01)	0.05	(0.02	0.09)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	14	4.9	288	50	17.4	<.001	3.57	(2.02	6.31)	4.11	(2.22	7.62)	0.13	(0.07	0.18)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.538
<=65 kg	117	8	6.8	120	24	20.0	0.003	2.93	(1.37	6.25)	3.41	(1.46	7.94)	0.13	(0.05	0.22)	
>65 kg	171	6	3.5	168	26	15.5	<.001	4.41	(1.86	10.44)	5.04	(2.02	12.58)	0.12	(0.06	0.18)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Hepatic enzyme increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	9	3.1	288	38	13.2	<.001	4.22	(2.08	8.57)	4.71	(2.23	9.94)	0.10	(0.06	0.14)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.165
<=65 kg	117	6	5.1	120	16	13.3	0.030	2.60	(1.05	6.41)	2.85	(1.07	7.55)	0.08	(0.01	0.15)		
>65 kg	171	3	1.8	168	22	13.1	<.001	7.46	(2.28	24.47)	8.44	(2.48	28.77)	0.11	(0.06	0.17)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Hypertension (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	5	1.7	288	14	4.9	0.036	2.80	(1.02	7.67)	2.89	(1.03	8.14)	0.03	(0.00	0.06)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.522
<=65 kg	117	2	1.7	120	8	6.7	0.058	3.90	(0.85	17.98)	4.11	(0.85	19.76)	0.05	(-0.00	0.10)		
>65 kg	171	3	1.8	168	6	3.6	0.298	2.04	(0.52	8.01)	2.07	(0.51	8.43)	0.02	(-0.02	0.05)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Nausea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	39	13.5	288	91	31.6	<.001	2.33	(1.66	3.27)	2.95	(1.94	4.48)	0.18	(0.11	0.25)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.424
<=65 kg	117	16	13.7	120	33	27.5	0.009	2.01	(1.17	3.45)	2.39	(1.23	4.64)	0.14	(0.04	0.24)	
>65 kg	171	23	13.5	168	58	34.5	<.001	2.57	(1.66	3.96)	3.39	(1.97	5.84)	0.21	(0.12	0.30)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Rash (BICMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	9	3.1	288	12	4.2	0.505	1.33	(0.57	3.12)	1.35	(0.56	3.25)	0.01	(-0.02	0.04)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.563
<=65 kg	117	4	3.4	120	4	3.3	0.971	0.98	(0.25	3.81)	0.97	(0.24	3.99)	-0.00	(-0.05	0.05)	
>65 kg	171	5	2.9	168	8	4.8	0.378	1.63	(0.54	4.88)	1.66	(0.53	5.18)	0.02	(-0.02	0.06)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Urinary tract infection (BICMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	36	12.5	288	45	15.6	0.281	1.25	(0.83	1.88)	1.30	(0.81	2.08)	0.03	(-0.03	0.09)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.056
<=65 kg	117	11	9.4	120	23	19.2	0.032	2.04	(1.04	3.99)	2.28	(1.06	4.93)	0.10	(0.01	0.19)	
>65 kg	171	25	14.6	168	22	13.1	0.685	0.90	(0.53	1.52)	0.88	(0.47	1.63)	-0.02	(-0.09	0.06)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Vomiting (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	30	10.4	288	71	24.7	<.001	2.37	(1.60	3.51)	2.81	(1.77	4.47)	0.14	(0.08	0.20)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.604
<=65 kg	117	12	10.3	120	26	21.7	0.017	2.11	(1.12	3.99)	2.42	(1.16	5.06)	0.11	(0.02	0.21)	
>65 kg	171	18	10.5	168	45	26.8	<.001	2.54	(1.54	4.21)	3.11	(1.71	5.64)	0.16	(0.08	0.24)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Weight decreased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	13	4.5	288	34	11.8	0.001	2.62	(1.41	4.85)	2.83	(1.46	5.49)	0.07	(0.03	0.12)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.762
<=65 kg	117	5	4.3	120	15	12.5	0.023	2.93	(1.10	7.79)	3.20	(1.12	9.11)	0.08	(0.01	0.15)		
>65 kg	171	8	4.7	168	19	11.3	0.024	2.42	(1.09	5.37)	2.60	(1.10	6.11)	0.07	(0.01	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) -
Treated Set - Overall Population

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall population

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.1.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set - Overall population

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	164	56.9	288	254	88.2	<.001	1.55	(1.39	1.73)	5.65	(3.68	8.66)	0.31	(0.24	0.38)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.408
<=65 kg	117	64	54.7	120	102	85.0	<.001	1.55	(1.30	1.86)	4.69	(2.53	8.72)	0.30	(0.19	0.41)		
>65 kg	171	100	58.5	168	152	90.5	<.001	1.55	(1.35	1.77)	6.75	(3.71	12.27)	0.32	(0.23	0.41)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	5	1.7	288	15	5.2	0.023	3.00	(1.10	8.15)	3.11	(1.12	8.67)	0.03	(0.00	0.06)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.790
<=65 kg	117	3	2.6	120	10	8.3	0.051	3.25	(0.92	11.51)	3.45	(0.93	12.89)	0.06	(0.00	0.11)		
>65 kg	171	2	1.2	168	5	3.0	0.242	2.54	(0.50	12.93)	2.59	(0.50	13.55)	0.02	(-0.01	0.05)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	48	16.7	288	86	29.9	<.001	1.79	(1.31	2.45)	2.13	(1.43	3.17)	0.13	(0.06	0.20)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.448
<=65 kg	117	22	18.8	120	35	29.2	0.062	1.55	(0.97	2.48)	1.78	(0.97	3.27)	0.10	(-0.00	0.21)		
>65 kg	171	26	15.2	168	51	30.4	<.001	2.00	(1.31	3.04)	2.43	(1.43	4.14)	0.15	(0.06	0.24)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	22	7.6	288	44	15.3	0.004	2.00	(1.23	3.25)	2.18	(1.27	3.74)	0.08	(0.02	0.13)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.505
<=65 kg	117	8	6.8	120	20	16.7	0.019	2.44	(1.12	5.31)	2.73	(1.15	6.46)	0.10	(0.02	0.18)		
>65 kg	171	14	8.2	168	24	14.3	0.075	1.74	(0.94	3.26)	1.87	(0.93	3.75)	0.06	(-0.01	0.13)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.9 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set Overall population

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	91	31.6	288	218	75.7	<.001	2.40	(2.00	2.87)	6.74	(4.67	9.72)	0.44	(0.37	0.51)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.650
<=65 kg	117	29	24.8	120	86	71.7	<.001	2.89	(2.07	4.04)	7.68	(4.31	13.68)	0.47	(0.36	0.58)		
>65 kg	171	62	36.3	168	132	78.6	<.001	2.17	(1.75	2.68)	6.45	(3.98	10.45)	0.42	(0.33	0.52)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	39	13.5	288	91	31.6	<.001	2.33	(1.66	3.27)	2.95	(1.94	4.48)	0.18	(0.11	0.25)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.424
<=65 kg	117	16	13.7	120	33	27.5	0.009	2.01	(1.17	3.45)	2.39	(1.23	4.64)	0.14	(0.04	0.24)		
>65 kg	171	23	13.5	168	58	34.5	<.001	2.57	(1.66	3.96)	3.39	(1.97	5.84)	0.21	(0.12	0.30)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	30	10.4	288	71	24.7	<.001	2.37	(1.60	3.51)	2.81	(1.77	4.47)	0.14	(0.08	0.20)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.604
<=65 kg	117	12	10.3	120	26	21.7	0.017	2.11	(1.12	3.99)	2.42	(1.16	5.06)	0.11	(0.02	0.21)		
>65 kg	171	18	10.5	168	45	26.8	<.001	2.54	(1.54	4.21)	3.11	(1.71	5.64)	0.16	(0.08	0.24)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Respiratory tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	15	5.2	288	5	1.7	0.023	0.33	(0.12	0.91)	0.32	(0.12	0.90)	-0.03	(-0.06	-0.00)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.809
<=65 kg	117	5	4.3	120	2	1.7	0.236	0.39	(0.08	1.97)	0.38	(0.07	2.00)	-0.03	(-0.07	0.02)	
>65 kg	171	10	5.8	168	3	1.8	0.051	0.31	(0.09	1.09)	0.29	(0.08	1.08)	-0.04	(-0.08	-0.00)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	3	1.0	288	21	7.3	<.001	7.00	(2.11	23.21)	7.47	(2.20	25.34)	0.06	(0.03	0.09)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.242
<=65 kg	117	2	1.7	120	7	5.8	0.097	3.41	(0.72	16.09)	3.56	(0.72	17.52)	0.04	(-0.01	0.09)	
>65 kg	171	1	0.6	168	14	8.3	<.001	14.25	(1.89	>99.99)	15.45	(2.01	>99.99)	0.08	(0.03	0.12)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	1	0.3	288	15	5.2	<.001	15.00	(1.99	>99.99)	15.77	(2.07	>99.99)	0.05	(0.02	0.08)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.175
<=65 kg	117	1	0.9	120	5	4.2	0.105	4.87	(0.58	41.10)	5.04	(0.58	43.84)	0.03	(-0.01	0.07)	
>65 kg	171	0	0.0	168	10	6.0	0.001							0.06	(0.02	0.10)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	17	5.9	0.004	4.25	(1.45	12.48)	4.45	(1.48	13.40)	0.05	(0.01	0.08)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.208
<=65 kg	117	3	2.6	120	7	5.8	0.211	2.28	(0.60	8.59)	2.35	(0.59	9.33)	0.03	(-0.02	0.08)		
>65 kg	171	1	0.6	168	10	6.0	0.005	10.18	(1.32	78.64)	10.76	(1.36	85.01)	0.05	(0.02	0.09)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	12	4.2	288	34	11.8	<.001	2.83	(1.50	5.36)	3.08	(1.56	6.08)	0.08	(0.03	0.12)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.922
<=65 kg	117	5	4.3	120	15	12.5	0.023	2.93	(1.10	7.79)	3.20	(1.12	9.11)	0.08	(0.01	0.15)	
>65 kg	171	7	4.1	168	19	11.3	0.013	2.76	(1.19	6.40)	2.99	(1.22	7.31)	0.07	(0.02	0.13)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	12	4.2	288	27	9.4	0.013	2.25	(1.16	4.35)	2.38	(1.18	4.79)	0.05	(0.01	0.09)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.703
<=65 kg	117	4	3.4	120	11	9.2	0.069	2.68	(0.88	8.18)	2.85	(0.88	9.22)	0.06	(-0.00	0.12)	
>65 kg	171	8	4.7	168	16	9.5	0.082	2.04	(0.90	4.63)	2.14	(0.89	5.16)	0.05	(-0.01	0.10)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Cough

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	52	18.1	288	34	11.8	0.035	0.65	(0.44	0.98)	0.61	(0.38	0.97)	-0.06	(-0.12	-0.00)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.048
<=65 kg	117	22	18.8	120	8	6.7	0.005	0.35	(0.16	0.76)	0.31	(0.13	0.72)	-0.12	(-0.21	-0.04)		
>65 kg	171	30	17.5	168	26	15.5	0.608	0.88	(0.55	1.43)	0.86	(0.48	1.53)	-0.02	(-0.10	0.06)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.1.11 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and PT and by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set Overall population

No data satisfying the report criteria

Table 16.1.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade ≥ 3 over 52 weeks by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set Overall population

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower Upper		OR	Lower Upper		RD	Lower Upper		
Overall summary																	
All patients	288	10	3.5	288	33	11.5	<.001	3.30	(1.66	6.57)	3.60	(1.74	7.45)	0.08	(0.04	0.12)	
Baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$)																	0.918
<=65 kg	117	3	2.6	120	11	9.2	0.031	3.58	(1.02	12.49)	3.83	(1.04	14.12)	0.07	(0.01	0.13)	
>65 kg	171	7	4.1	168	22	13.1	0.003	3.20	(1.40	7.29)	3.53	(1.47	8.51)	0.09	(0.03	0.15)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and ≥ 3 . A missing CTCAE-Grade is considered as CTCAE-Grade ≥ 3 .

Table 16.1.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	81	28.1	288	185	64.2	<.001	2.28	(1.86	2.80)	4.59	(3.23	6.53)	0.36	(0.29	0.44)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	
<=65 kg	117	26	22.2	120	75	62.5	<.001	2.81	(1.95	4.06)	5.83	(3.29	10.33)	0.40	(0.29	0.52)	0.310
>65 kg	171	55	32.2	168	110	65.5	<.001	2.04	(1.60	2.60)	4.00	(2.55	6.28)	0.33	(0.23	0.43)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and >=3. A missing CTCAE-Grade is considered as CTCAE-Grade>=3.

Teil I: Gesamtpopulation

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

UE-Analysen: Subgruppe Körpergewicht

Table 16.2.1 Proportion of patients with any adverse event over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	281	97.6	288	283	98.3	0.560	1.01	(0.98	1.03)	1.41	(0.44	4.50)	0.01	(-0.02	0.03)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.182
<=65 kg	117	113	96.6	120	119	99.2	0.166	1.03	(0.99	1.07)	4.21	(0.46	38.26)	0.03	(-0.01	0.06)		
>65 kg	171	168	98.2	168	164	97.6	0.685	0.99	(0.96	1.02)	0.73	(0.16	3.32)	-0.01	(-0.04	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.2 Proportion of patients with any serious adverse event over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	79	27.4	288	88	30.6	0.409	1.11	(0.86 1.44)	1.16	(0.81 1.67)	0.03	(-0.04 0.11)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																0.297	
<=65 kg	117	35	29.9	120	34	28.3	0.789	0.95	(0.64 1.41)	0.93	(0.53 1.62)	-0.02	(-0.13 0.10)				
>65 kg	171	44	25.7	168	54	32.1	0.193	1.25	(0.89 1.75)	1.37	(0.85 2.19)	0.06	(-0.03 0.16)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower		OR	Lower		RD	Lower		
									Upper	Upper		Upper	Upper				
Overall summary																	
All patients	288	29	10.1	288	50	17.4	0.011	1.72	(1.12 2.64)	1.88	(1.15 3.06)	0.07	(0.02 0.13)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.531
<=65 kg	117	13	11.1	120	26	21.7	0.028	1.95	(1.05 3.61)	2.21	(1.08 4.55)	0.11	(0.01 0.20)				
>65 kg	171	16	9.4	168	24	14.3	0.160	1.53	(0.84 2.77)	1.61	(0.82 3.16)	0.05	(-0.02 0.12)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Abdominal pain (MedDRA HLT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	34	11.8	288	56	19.4	0.012	1.65	(1.11	2.44)	1.80	(1.14	2.86)	0.08	(0.02	0.14)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.617
<=65 kg	117	16	13.7	120	24	20.0	0.194	1.46	(0.82	2.61)	1.58	(0.79	3.15)	0.06	(-0.03	0.16)		
>65 kg	171	18	10.5	168	32	19.0	0.027	1.81	(1.06	3.10)	2.00	(1.07	3.73)	0.09	(0.01	0.16)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Alanine aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	22	7.6	<.001	5.50	(1.92	15.76)	5.87	(2.00	17.26)	0.06	(0.03	0.10)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.090
<=65 kg	117	3	2.6	120	7	5.8	0.211	2.28	(0.60	8.59)	2.35	(0.59	9.33)	0.03	(-0.02	0.08)		
>65 kg	171	1	0.6	168	15	8.9	<.001	15.27	(2.04	>99.99)	16.67	(2.18	>99.99)	0.08	(0.04	0.13)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Aspartate aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	1	0.3	288	16	5.6	<.001	16.00	(2.14	>99.99)	16.88	(2.22	>99.99)	0.05	(0.02	0.08)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.155
<=65 kg	117	1	0.9	120	5	4.2	0.105	4.87	(0.58	41.10)	5.04	(0.58	43.84)	0.03	(-0.01	0.07)	
>65 kg	171	0	0.0	168	11	6.5	<.001							0.07	(0.03	0.10)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Bleeding (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	36	12.5	288	36	12.5	1.000	1.00	(0.65	1.54)	1.00	(0.61	1.64)	0.00	(-0.05	0.05)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.462
<=65 kg	117	9	7.7	120	12	10.0	0.532	1.30	(0.57	2.97)	1.33	(0.54	3.29)	0.02	(-0.05	0.10)	
>65 kg	171	27	15.8	168	24	14.3	0.699	0.90	(0.54	1.50)	0.89	(0.49	1.61)	-0.02	(-0.09	0.06)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	11	3.8	288	16	5.6	0.324	1.45	(0.69	3.08)	1.48	(0.68	3.25)	0.02	(-0.02	0.05)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.297
<=65 kg	117	2	1.7	120	6	5.0	0.161	2.93	(0.60	14.20)	3.03	(0.60	15.31)	0.03	(-0.01	0.08)	
>65 kg	171	9	5.3	168	10	6.0	0.783	1.13	(0.47	2.71)	1.14	(0.45	2.88)	0.01	(-0.04	0.06)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Decreased appetite (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	14	4.9	288	28	9.7	0.025	2.00	(1.08	3.72)	2.11	(1.09	4.09)	0.05	(0.01	0.09)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.764
<=65 kg	117	6	5.1	120	11	9.2	0.228	1.79	(0.68	4.68)	1.87	(0.67	5.23)	0.04	(-0.02	0.11)		
>65 kg	171	8	4.7	168	17	10.1	0.055	2.16	(0.96	4.88)	2.29	(0.96	5.47)	0.05	(-0.00	0.11)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Depression (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	9	3.1	288	4	1.4	0.161	0.44	(0.14	1.43)	0.44	(0.13	1.43)	-0.02	(-0.04	0.01)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		
<=65 kg	117	0	0.0	120	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
>65 kg	171	9	5.3	168	4	2.4	0.167	0.45	(0.14	1.44)	0.44	(0.13	1.45)	-0.03	(-0.07	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Diarrhoea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	94	32.6	288	220	76.4	<.001	2.34	(1.96	2.80)	6.68	(4.63	9.64)	0.44	(0.36	0.51)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.763
<=65 kg	117	31	26.5	120	87	72.5	<.001	2.74	(1.98	3.77)	7.31	(4.12	12.98)	0.46	(0.35	0.57)	
>65 kg	171	63	36.8	168	133	79.2	<.001	2.15	(1.74	2.65)	6.51	(4.01	10.58)	0.42	(0.33	0.52)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Gamma-glutamyltransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	4	1.4	288	19	6.6	0.001	4.75	(1.64	13.79)	5.01	(1.68	14.93)	0.05	(0.02	0.08)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.147
<=65 kg	117	3	2.6	120	7	5.8	0.211	2.28	(0.60	8.59)	2.35	(0.59	9.33)	0.03	(-0.02	0.08)		
>65 kg	171	1	0.6	168	12	7.1	0.002	12.21	(1.61	92.89)	13.08	(1.68	>99.99)	0.07	(0.02	0.11)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	16	5.6	288	56	19.4	<.001	3.50	(2.06	5.95)	4.10	(2.29	7.35)	0.14	(0.09	0.19)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.311
<=65 kg	117	10	8.5	120	27	22.5	0.003	2.63	(1.33	5.19)	3.11	(1.43	6.76)	0.14	(0.05	0.23)		
>65 kg	171	6	3.5	168	29	17.3	<.001	4.92	(2.10	11.54)	5.74	(2.32	14.22)	0.14	(0.07	0.20)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Hepatic enzyme increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	11	3.8	288	40	13.9	<.001	3.64	(1.90	6.94)	4.06	(2.04	8.09)	0.10	(0.06	0.15)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.065
<=65 kg	117	8	6.8	120	17	14.2	0.066	2.07	(0.93	4.61)	2.25	(0.93	5.43)	0.07	(-0.00	0.15)		
>65 kg	171	3	1.8	168	23	13.7	<.001	7.80	(2.39	25.50)	8.88	(2.61	30.19)	0.12	(0.06	0.17)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Hepatic failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	3	1.0	288	12	4.2	0.019	4.00	(1.14	14.03)	4.13	(1.15	14.80)	0.03	(0.01	0.06)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.295
<=65 kg	117	1	0.9	120	8	6.7	0.019	7.80	(0.99	61.39)	8.29	(1.02	67.33)	0.06	(0.01	0.11)	
>65 kg	171	2	1.2	168	4	2.4	0.398	2.04	(0.38	10.97)	2.06	(0.37	11.41)	0.01	(-0.02	0.04)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Hypertension (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	7	2.4	288	16	5.6	0.055	2.29	(0.95	5.47)	2.36	(0.96	5.83)	0.03	(-0.00	0.06)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.777
<=65 kg	117	3	2.6	120	8	6.7	0.133	2.60	(0.71	9.56)	2.71	(0.70	10.49)	0.04	(-0.01	0.09)	
>65 kg	171	4	2.3	168	8	4.8	0.227	2.04	(0.62	6.63)	2.09	(0.62	7.07)	0.02	(-0.02	0.06)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Nausea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	41	14.2	288	96	33.3	<.001	2.34	(1.69	3.25)	3.01	(2.00	4.55)	0.19	(0.12	0.26)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.393
<=65 kg	117	17	14.5	120	35	29.2	0.006	2.01	(1.19	3.38)	2.42	(1.27	4.63)	0.15	(0.04	0.25)		
>65 kg	171	24	14.0	168	61	36.3	<.001	2.59	(1.70	3.94)	3.49	(2.05	5.96)	0.22	(0.13	0.31)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Rash (BICMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	12	4.2	288	13	4.5	0.838	1.08	(0.50	2.33)	1.09	(0.49	2.43)	0.00	(-0.03	0.04)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.847
<=65 kg	117	4	3.4	120	4	3.3	0.971	0.98	(0.25	3.81)	0.97	(0.24	3.99)	-0.00	(-0.05	0.05)		
>65 kg	171	8	4.7	168	9	5.4	0.775	1.15	(0.45	2.90)	1.15	(0.43	3.06)	0.01	(-0.04	0.05)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Urinary tract infection (BICMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	43	14.9	288	55	19.1	0.183	1.28	(0.89	1.84)	1.34	(0.87	2.08)	0.04	(-0.02	0.10)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.195
<=65 kg	117	14	12.0	120	25	20.8	0.066	1.74	(0.95	3.18)	1.94	(0.95	3.94)	0.09	(-0.00	0.18)		
>65 kg	171	29	17.0	168	30	17.9	0.827	1.05	(0.66	1.67)	1.06	(0.61	1.87)	0.01	(-0.07	0.09)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Vomiting (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	33	11.5	288	78	27.1	<.001	2.36	(1.63	3.43)	2.87	(1.84	4.48)	0.16	(0.09	0.22)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.378
<=65 kg	117	15	12.8	120	30	25.0	0.017	1.95	(1.11	3.43)	2.27	(1.15	4.48)	0.12	(0.02	0.22)		
>65 kg	171	18	10.5	168	48	28.6	<.001	2.71	(1.65	4.47)	3.40	(1.88	6.15)	0.18	(0.10	0.26)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall Population

Safety topic: Weight decreased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	16	5.6	288	39	13.5	0.001	2.44	(1.39	4.26)	2.66	(1.45	4.88)	0.08	(0.03	0.13)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.717
<=65 kg	117	6	5.1	120	17	14.2	0.019	2.76	(1.13	6.76)	3.05	(1.16	8.04)	0.09	(0.02	0.16)		
>65 kg	171	10	5.8	168	22	13.1	0.022	2.24	(1.09	4.58)	2.43	(1.11	5.29)	0.07	(0.01	0.13)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set - Overall Population

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set - Overall population

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.2.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set - Overall population

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	178	61.8	288	256	88.9	<.001	1.44	(1.30	1.59)	4.94	(3.19	7.66)	0.27	(0.20	0.34)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.326
<=65 kg	117	71	60.7	120	103	85.8	<.001	1.41	(1.20	1.66)	3.93	(2.08	7.39)	0.25	(0.14	0.36)		
>65 kg	171	107	62.6	168	153	91.1	<.001	1.46	(1.28	1.65)	6.10	(3.30	11.27)	0.28	(0.20	0.37)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	7	2.4	288	17	5.9	0.037	2.43	(1.02	5.77)	2.52	(1.03	6.17)	0.03	(0.00	0.07)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.743
<=65 kg	117	5	4.3	120	11	9.2	0.133	2.14	(0.77	5.98)	2.26	(0.76	6.72)	0.05	(-0.01	0.11)		
>65 kg	171	2	1.2	168	6	3.6	0.145	3.05	(0.63	14.92)	3.13	(0.62	15.73)	0.02	(-0.01	0.06)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	59	20.5	288	104	36.1	<.001	1.76	(1.34	2.32)	2.19	(1.51	3.19)	0.16	(0.08	0.23)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.221
<=65 kg	117	27	23.1	120	40	33.3	0.080	1.44	(0.95	2.19)	1.67	(0.94	2.96)	0.10	(-0.01	0.22)		
>65 kg	171	32	18.7	168	64	38.1	<.001	2.04	(1.41	2.94)	2.67	(1.63	4.38)	0.19	(0.10	0.29)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	29	10.1	288	50	17.4	0.011	1.72	(1.12	2.64)	1.88	(1.15	3.06)	0.07	(0.02	0.13)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.873
<=65 kg	117	12	10.3	120	22	18.3	0.076	1.79	(0.93	3.44)	1.96	(0.92	4.18)	0.08	(-0.01	0.17)		
>65 kg	171	17	9.9	168	28	16.7	0.068	1.68	(0.95	2.95)	1.81	(0.95	3.45)	0.07	(-0.00	0.14)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.9 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	12	4.2	288	26	9.0	0.019	2.17	(1.12	4.21)	2.28	(1.13	4.62)	0.05	(0.01	0.09)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.242
<=65 kg	117	4	3.4	120	14	11.7	0.017	3.41	(1.16	10.07)	3.73	(1.19	11.69)	0.08	(0.02	0.15)		
>65 kg	171	8	4.7	168	12	7.1	0.336	1.53	(0.64	3.64)	1.57	(0.62	3.94)	0.02	(-0.03	0.07)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Abdominal pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	21	7.3	288	36	12.5	0.036	1.71	(1.03	2.86)	1.82	(1.03	3.20)	0.05	(0.00	0.10)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.958
<=65 kg	117	9	7.7	120	16	13.3	0.158	1.73	(0.80	3.77)	1.85	(0.78	4.36)	0.06	(-0.02	0.13)		
>65 kg	171	12	7.0	168	20	11.9	0.124	1.70	(0.86	3.36)	1.79	(0.85	3.79)	0.05	(-0.01	0.11)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	94	32.6	288	220	76.4	<.001	2.34	(1.96	2.80)	6.68	(4.63	9.64)	0.44	(0.36	0.51)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.763
<=65 kg	117	31	26.5	120	87	72.5	<.001	2.74	(1.98	3.77)	7.31	(4.12	12.98)	0.46	(0.35	0.57)		
>65 kg	171	63	36.8	168	133	79.2	<.001	2.15	(1.74	2.65)	6.51	(4.01	10.58)	0.42	(0.33	0.52)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	41	14.2	288	96	33.3	<.001	2.34	(1.69	3.25)	3.01	(2.00	4.55)	0.19	(0.12	0.26)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.393
<=65 kg	117	17	14.5	120	35	29.2	0.006	2.01	(1.19	3.38)	2.42	(1.27	4.63)	0.15	(0.04	0.25)		
>65 kg	171	24	14.0	168	61	36.3	<.001	2.59	(1.70	3.94)	3.49	(2.05	5.96)	0.22	(0.13	0.31)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	33	11.5	288	78	27.1	<.001	2.36	(1.63	3.43)	2.87	(1.84	4.48)	0.16	(0.09	0.22)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.378
<=65 kg	117	15	12.8	120	30	25.0	0.017	1.95	(1.11	3.43)	2.27	(1.15	4.48)	0.12	(0.02	0.22)		
>65 kg	171	18	10.5	168	48	28.6	<.001	2.71	(1.65	4.47)	3.40	(1.88	6.15)	0.18	(0.10	0.26)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	4	1.4	288	22	7.6	<.001	5.50	(1.92	15.76)	5.87	(2.00	17.26)	0.06	(0.03	0.10)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.090
<=65 kg	117	3	2.6	120	7	5.8	0.211	2.28	(0.60	8.59)	2.35	(0.59	9.33)	0.03	(-0.02	0.08)	
>65 kg	171	1	0.6	168	15	8.9	<.001	15.27	(2.04	>99.99)	16.67	(2.18	>99.99)	0.08	(0.04	0.13)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	1	0.3	288	16	5.6	<.001	16.00	(2.14	>99.99)	16.88	(2.22	>99.99)	0.05	(0.02	0.08)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.155
<=65 kg	117	1	0.9	120	5	4.2	0.105	4.87	(0.58	41.10)	5.04	(0.58	43.84)	0.03	(-0.01	0.07)	
>65 kg	171	0	0.0	168	11	6.5	<.001							0.07	(0.03	0.10)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	4	1.4	288	19	6.6	0.001	4.75	(1.64	13.79)	5.01	(1.68	14.93)	0.05	(0.02	0.08)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.147
<=65 kg	117	3	2.6	120	7	5.8	0.211	2.28	(0.60	8.59)	2.35	(0.59	9.33)	0.03	(-0.02	0.08)	
>65 kg	171	1	0.6	168	12	7.1	0.002	12.21	(1.61	92.89)	13.08	(1.68	>99.99)	0.07	(0.02	0.11)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	15	5.2	288	39	13.5	<.001	2.60	(1.47	4.61)	2.85	(1.53	5.30)	0.08	(0.04	0.13)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.854
<=65 kg	117	6	5.1	120	17	14.2	0.019	2.76	(1.13	6.76)	3.05	(1.16	8.04)	0.09	(0.02	0.16)	
>65 kg	171	9	5.3	168	22	13.1	0.012	2.49	(1.18	5.24)	2.71	(1.21	6.08)	0.08	(0.02	0.14)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	14	4.9	288	28	9.7	0.025	2.00	(1.08	3.72)	2.11	(1.09	4.09)	0.05	(0.01	0.09)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.764
<=65 kg	117	6	5.1	120	11	9.2	0.228	1.79	(0.68	4.68)	1.87	(0.67	5.23)	0.04	(-0.02	0.11)		
>65 kg	171	8	4.7	168	17	10.1	0.055	2.16	(0.96	4.88)	2.29	(0.96	5.47)	0.05	(-0.00	0.11)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Cough

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	63	21.9	288	41	14.2	0.017	0.65	(0.46	0.93)	0.59	(0.38	0.91)	-0.08	(-0.14	-0.01)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.019
<=65 kg	117	28	23.9	120	10	8.3	0.001	0.35	(0.18	0.68)	0.29	(0.13	0.63)	-0.16	(-0.25	-0.06)		
>65 kg	171	35	20.5	168	31	18.5	0.639	0.90	(0.58	1.39)	0.88	(0.51	1.51)	-0.02	(-0.10	0.06)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Dyspnoea exertional

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	12	4.2	288	3	1.0	0.019	0.25	(0.07	0.88)	0.24	(0.07	0.87)	-0.03	(-0.06	-0.01)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.444
<=65 kg	117	2	1.7	120	0	0.0	0.150	0.00			0.00			-0.02	(-0.04	0.01)		
>65 kg	171	10	5.8	168	3	1.8	0.051	0.31	(0.09	1.09)	0.29	(0.08	1.08)	-0.04	(-0.08	-0.00)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.2.11 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and PT and by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set Overall population

No data satisfying the report criteria

Table 16.2.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade ≥ 3 over the whole trial by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set Overall population

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	10	3.5	288	37	12.8	<.001	3.70	(1.88	7.30)	4.10	(2.00	8.41)	0.09	(0.05	0.14)	
Baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$)																	0.969
<=65 kg	117	3	2.6	120	12	10.0	0.019	3.90	(1.13	13.47)	4.22	(1.16	15.37)	0.07	(0.01	0.14)	
>65 kg	171	7	4.1	168	25	14.9	<.001	3.64	(1.62	8.18)	4.10	(1.72	9.75)	0.11	(0.05	0.17)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and ≥ 3 . A missing CTCAE-Grade is considered as CTCAE-Grade ≥ 3 .

tlf\r216-prop-saf.sas 19DEC2019

Table 16.2.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set Overall population

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower Upper		OR	Lower Upper		RD	Lower Upper		
Overall summary																	
All patients	288	84	29.2	288	183	63.5	<.001	2.18	(1.78 2.66)	4.23	(2.98 6.00)	0.34	(0.27 0.42)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.327
<=65 kg	117	28	23.9	120	75	62.5	<.001	2.61	(1.84 3.71)	5.30	(3.02 9.30)	0.39	(0.27 0.50)				
>65 kg	171	56	32.7	168	108	64.3	<.001	1.96	(1.54 2.50)	3.70	(2.36 5.79)	0.32	(0.21 0.42)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and >=3. A missing CTCAE-Grade is considered as CTCAE-Grade>=3.

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

UE-Analysen: Subgruppe Körpergewicht

Table 16.3.1 Proportion of patients with any adverse event over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	141	95.3	149	147	98.7	0.089	1.04	(0.99	1.08)	3.65	(0.75	17.86)	0.03	(-0.00	0.07)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.968
<=65 kg	69	66	95.7	78	77	98.7	0.254	1.03	(0.98	1.09)	3.50	(0.36	34.46)	0.03	(-0.02	0.08)		
>65 kg	79	75	94.9	71	70	98.6	0.213	1.04	(0.98	1.10)	3.73	(0.41	34.22)	0.04	(-0.02	0.09)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.2 Proportion of patients with any serious adverse event over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	40	27.0	149	33	22.1	0.329	0.82	(0.55 1.22)	0.77	(0.45 1.31)	-0.05	(-0.15 0.05)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																0.568	
<=65 kg	69	15	21.7	78	16	20.5	0.856	0.94	(0.50 1.76)	0.93	(0.42 2.05)	-0.01	(-0.14 0.12)				
>65 kg	79	25	31.6	71	17	23.9	0.294	0.76	(0.45 1.28)	0.68	(0.33 1.40)	-0.08	(-0.22 0.07)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	16	10.8	149	31	20.8	0.018	1.92	(1.10 3.37)	2.17	(1.13 4.16)	0.10	(0.02 0.18)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																0.970	
<=65 kg	69	8	11.6	78	17	21.8	0.100	1.88	(0.87 4.08)	2.13	(0.85 5.29)	0.10	(-0.02 0.22)				
>65 kg	79	8	10.1	71	14	19.7	0.097	1.95	(0.87 4.37)	2.18	(0.85 5.56)	0.10	(-0.02 0.21)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Abdominal pain (MedDRA HLT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	20	13.5	149	33	22.1	0.052	1.64	(0.99	2.72)	1.82	(0.99	3.35)	0.09	(-0.00	0.17)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.411
<=65 kg	69	10	14.5	78	15	19.2	0.445	1.33	(0.64	2.76)	1.40	(0.59	3.37)	0.05	(-0.07	0.17)		
>65 kg	79	10	12.7	71	18	25.4	0.046	2.00	(0.99	4.05)	2.34	(1.00	5.49)	0.13	(0.00	0.25)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Bleeding (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	12	8.1	149	13	8.7	0.848	1.08	(0.51	2.28)	1.08	(0.48	2.46)	0.01	(-0.06	0.07)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.955
<=65 kg	69	3	4.3	78	4	5.1	0.825	1.18	(0.27	5.09)	1.19	(0.26	5.51)	0.01	(-0.06	0.08)	
>65 kg	79	9	11.4	71	9	12.7	0.809	1.11	(0.47	2.65)	1.13	(0.42	3.02)	0.01	(-0.09	0.12)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Diarrhoea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	43	29.1	149	112	75.2	<.001	2.59	(1.98	3.38)	7.39	(4.42	12.36)	0.46	(0.36	0.56)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.565
<=65 kg	69	16	23.2	78	57	73.1	<.001	3.15	(2.01	4.94)	8.99	(4.25	19.04)	0.50	(0.36	0.64)		
>65 kg	79	27	34.2	71	55	77.5	<.001	2.27	(1.63	3.16)	6.62	(3.21	13.67)	0.43	(0.29	0.58)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	8	5.4	149	34	22.8	<.001	4.22	(2.02	8.81)	5.17	(2.30	11.62)	0.17	(0.10	0.25)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.157
<=65 kg	69	6	8.7	78	18	23.1	0.019	2.65	(1.12	6.30)	3.15	(1.17	8.47)	0.14	(0.03	0.26)	
>65 kg	79	2	2.5	71	16	22.5	<.001	8.90	(2.12	37.37)	11.20	(2.47	50.71)	0.20	(0.10	0.30)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic enzyme increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	5	3.4	149	22	14.8	<.001	4.37	(1.70	11.23)	4.95	(1.82	13.47)	0.11	(0.05	0.18)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.097
<=65 kg	69	4	5.8	78	10	12.8	0.148	2.21	(0.73	6.73)	2.39	(0.71	8.00)	0.07	(-0.02	0.16)		
>65 kg	79	1	1.3	71	12	16.9	<.001	13.35	(1.78	>99.99)	15.86	(2.01	>99.99)	0.16	(0.07	0.25)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Nausea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	16	10.8	149	48	32.2	<.001	2.98	(1.78	5.00)	3.92	(2.10	7.31)	0.21	(0.12	0.30)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.808
<=65 kg	69	6	8.7	78	23	29.5	0.002	3.39	(1.47	7.84)	4.39	(1.67	11.57)	0.21	(0.09	0.33)		
>65 kg	79	10	12.7	71	25	35.2	0.001	2.78	(1.44	5.38)	3.75	(1.65	8.54)	0.23	(0.09	0.36)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Urinary tract infection (BICMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	20	13.5	149	17	11.4	0.583	0.84	(0.46	1.55)	0.82	(0.41	1.64)	-0.02	(-0.10	0.05)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.119
<=65 kg	69	7	10.1	78	11	14.1	0.465	1.39	(0.57	3.39)	1.45	(0.53	3.99)	0.04	(-0.07	0.14)	
>65 kg	79	13	16.5	71	6	8.5	0.141	0.51	(0.21	1.28)	0.47	(0.17	1.31)	-0.08	(-0.18	0.02)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Vomiting (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	13	8.8	149	39	26.2	<.001	2.98	(1.66	5.35)	3.68	(1.87	7.24)	0.17	(0.09	0.26)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.456
<=65 kg	69	7	10.1	78	19	24.4	0.024	2.40	(1.07	5.36)	2.85	(1.12	7.28)	0.14	(0.02	0.26)	
>65 kg	79	6	7.6	71	20	28.2	<.001	3.71	(1.58	8.71)	4.77	(1.79	12.71)	0.21	(0.09	0.33)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Weight decreased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	8	5.4	149	24	16.1	0.003	2.98	(1.38	6.42)	3.36	(1.46	7.75)	0.11	(0.04	0.18)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.594
<=65 kg	69	4	5.8	78	11	14.1	0.097	2.43	(0.81	7.29)	2.67	(0.81	8.81)	0.08	(-0.01	0.18)		
>65 kg	79	4	5.1	71	13	18.3	0.011	3.62	(1.24	10.58)	4.20	(1.30	13.57)	0.13	(0.03	0.23)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set (non-MMF population)

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.3.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set (non-MMF population)

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.3.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.3.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	77	52.0	149	132	88.6	<.001	1.70	(1.44	2.01)	7.16	(3.93	13.04)	0.37	(0.27	0.46)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.885
<=65 kg	69	34	49.3	78	68	87.2	<.001	1.77	(1.37	2.28)	7.00	(3.10	15.81)	0.38	(0.24	0.52)		
>65 kg	79	43	54.4	71	64	90.1	<.001	1.66	(1.33	2.06)	7.65	(3.12	18.77)	0.36	(0.23	0.49)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]							p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD		Lower	Upper
Overall summary																	
All patients	148	3	2.0	149	13	8.7	0.011	4.30	(1.25 14.79)	4.62	(1.29 16.57)	0.07	(0.02 0.12)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.963
<=65 kg	69	2	2.9	78	9	11.5	0.047	3.98	(0.89 17.80)	4.37	(0.91 20.97)	0.09	(0.01 0.17)				
>65 kg	79	1	1.3	71	4	5.6	0.137	4.45	(0.51 38.89)	4.66	(0.51 42.68)	0.04	(-0.02 0.10)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	28	18.9	149	51	34.2	0.003	1.81	(1.21	2.70)	2.23	(1.31	3.80)	0.15	(0.05	0.25)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.368
<=65 kg	69	14	20.3	78	24	30.8	0.148	1.52	(0.85	2.69)	1.75	(0.82	3.73)	0.10	(-0.03	0.24)		
>65 kg	79	14	17.7	71	27	38.0	0.005	2.15	(1.23	3.76)	2.85	(1.35	6.03)	0.20	(0.06	0.34)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower		Upper
Overall summary																	
All patients	148	4	2.7	149	22	14.8	<.001	5.46	(1.93	15.47)	6.24	(2.09	18.58)	0.12	(0.06	0.18)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.562
<=65 kg	69	3	4.3	78	14	17.9	0.010	4.13	(1.24	13.76)	4.81	(1.32	17.54)	0.14	(0.04	0.23)	
>65 kg	79	1	1.3	71	8	11.3	0.010	8.90	(1.14	69.42)	9.90	(1.21	81.31)	0.10	(0.02	0.18)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Vascular disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	10	6.8	149	22	14.8	0.026	2.19	(1.07	4.45)	2.39	(1.09	5.24)	0.08	(0.01	0.15)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.440
<=65 kg	69	3	4.3	78	11	14.1	0.044	3.24	(0.94	11.15)	3.61	(0.96	13.54)	0.10	(0.01	0.19)		
>65 kg	79	7	8.9	71	11	15.5	0.212	1.75	(0.72	4.27)	1.89	(0.69	5.17)	0.07	(-0.04	0.17)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.9 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set (non-MMF population)

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.3.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	43	29.1	149	112	75.2	<.001	2.59	(1.98	3.38)	7.39	(4.42	12.36)	0.46	(0.36	0.56)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.565
<=65 kg	69	16	23.2	78	57	73.1	<.001	3.15	(2.01	4.94)	8.99	(4.25	19.04)	0.50	(0.36	0.64)		
>65 kg	79	27	34.2	71	55	77.5	<.001	2.27	(1.63	3.16)	6.62	(3.21	13.67)	0.43	(0.29	0.58)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	16	10.8	149	48	32.2	<.001	2.98	(1.78	5.00)	3.92	(2.10	7.31)	0.21	(0.12	0.30)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.808
<=65 kg	69	6	8.7	78	23	29.5	0.002	3.39	(1.47	7.84)	4.39	(1.67	11.57)	0.21	(0.09	0.33)		
>65 kg	79	10	12.7	71	25	35.2	0.001	2.78	(1.44	5.38)	3.75	(1.65	8.54)	0.23	(0.09	0.36)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	13	8.8	149	39	26.2	<.001	2.98	(1.66	5.35)	3.68	(1.87	7.24)	0.17	(0.09	0.26)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.456
<=65 kg	69	7	10.1	78	19	24.4	0.024	2.40	(1.07	5.36)	2.85	(1.12	7.28)	0.14	(0.02	0.26)		
>65 kg	79	6	7.6	71	20	28.2	<.001	3.71	(1.58	8.71)	4.77	(1.79	12.71)	0.21	(0.09	0.33)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	8	5.4	149	24	16.1	0.003	2.98	(1.38	6.42)	3.36	(1.46	7.75)	0.11	(0.04	0.18)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.594
<=65 kg	69	4	5.8	78	11	14.1	0.097	2.43	(0.81	7.29)	2.67	(0.81	8.81)	0.08	(-0.01	0.18)		
>65 kg	79	4	5.1	71	13	18.3	0.011	3.62	(1.24	10.58)	4.20	(1.30	13.57)	0.13	(0.03	0.23)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 16.3.11 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and PT and by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set (non-MMF population)

No data satisfying the report criteria

Table 16.3.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade ≥ 3 over 52 weeks by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower Upper		OR	Lower Upper		RD	Lower Upper		
Overall summary																	
All patients	148	4	2.7	149	16	10.7	0.006	3.97	(1.36 11.60)	4.33	(1.41 13.28)	0.08	(0.02 0.14)				
Baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$)																0.636	
$\leq 65\text{ kg}$	69	1	1.4	78	7	9.0	0.045	6.19	(0.78 49.08)	6.70	(0.80 55.94)	0.08	(0.01 0.14)				
$>65\text{ kg}$	79	3	3.8	71	9	12.7	0.045	3.34	(0.94 11.85)	3.68	(0.95 14.17)	0.09	(0.00 0.18)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and ≥ 3 .

tlf\r216-prop-saf.sas 19DEC2019

Table 16.3.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	39	26.4	149	96	64.4	<.001	2.45	(1.82	3.28)	5.06	(3.08	8.32)	0.38	(0.28	0.49)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	
<=65 kg	69	15	21.7	78	50	64.1	<.001	2.95	(1.83	4.75)	6.43	(3.08	13.42)	0.42	(0.28	0.57)	0.410
>65 kg	79	24	30.4	71	46	64.8	<.001	2.13	(1.47	3.10)	4.22	(2.13	8.35)	0.34	(0.19	0.49)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and >=3.

tlf\r216-prop-saf.sas 19DEC2019

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

UE-Analysen: Subgruppe Körpergewicht

Table 16.4.1 Proportion of patients with any adverse event over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	144	97.3	149	147	98.7	0.405	1.01	(0.98	1.05)	2.04	(0.37	11.32)	0.01	(-0.02	0.05)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.893
<=65 kg	69	67	97.1	78	77	98.7	0.489	1.02	(0.97	1.07)	2.30	(0.20	25.92)	0.02	(-0.03	0.06)		
>65 kg	79	77	97.5	71	70	98.6	0.624	1.01	(0.97	1.06)	1.82	(0.16	20.49)	0.01	(-0.03	0.06)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.2 Proportion of patients with any serious adverse event over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower		OR	Lower		RD	Lower		
									Upper	Upper		Upper	Upper				
Overall summary																	
All patients	148	51	34.5	149	43	28.9	0.299	0.84	(0.60 1.17)	0.77	(0.47 1.26)	-0.06	(-0.16 0.05)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																0.465	
<=65 kg	69	23	33.3	78	19	24.4	0.229	0.73	(0.44 1.22)	0.64	(0.31 1.32)	-0.09	(-0.24 0.06)				
>65 kg	79	28	35.4	71	24	33.8	0.833	0.95	(0.61 1.48)	0.93	(0.47 1.82)	-0.02	(-0.17 0.14)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower		OR	Lower		Upper		RD		Lower	
									Upper	Upper		Upper	Upper						
Overall summary																			
All patients	148	18	12.2	149	33	22.1	0.023	1.82	(1.07 3.09)	2.05	(1.10 3.84)	0.10	(0.01 0.18)						
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.949	
<=65 kg	69	9	13.0	78	18	23.1	0.117	1.77	(0.85 3.68)	2.00	(0.83 4.81)	0.10	(-0.02 0.22)						
>65 kg	79	9	11.4	71	15	21.1	0.104	1.85	(0.87 3.97)	2.08	(0.85 5.11)	0.10	(-0.02 0.22)						

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Abdominal pain (MedDRA HLT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	21	14.2	149	35	23.5	0.040	1.66	(1.01	2.70)	1.86	(1.02	3.37)	0.09	(0.00	0.18)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.312
<=65 kg	69	11	15.9	78	16	20.5	0.475	1.29	(0.64	2.58)	1.36	(0.58	3.17)	0.05	(-0.08	0.17)		
>65 kg	79	10	12.7	71	19	26.8	0.029	2.11	(1.05	4.24)	2.52	(1.08	5.88)	0.14	(0.01	0.27)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Alanine aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	1	0.7	149	15	10.1	<.001	14.90	(1.99	>99.99)	16.46	(2.14	>99.99)	0.09	(0.04	0.14)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.144
<=65 kg	69	1	1.4	78	5	6.4	0.129	4.42	(0.53	36.94)	4.66	(0.53	40.89)	0.05	(-0.01	0.11)		
>65 kg	79	0	0.0	71	10	14.1	<.001							0.14	(0.06	0.22)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Bleeding (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	18	12.2	149	15	10.1	0.566	0.83	(0.43	1.58)	0.81	(0.39	1.67)	-0.02	(-0.09	0.05)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.948
<=65 kg	69	5	7.2	78	5	6.4	0.841	0.88	(0.27	2.93)	0.88	(0.24	3.17)	-0.01	(-0.09	0.07)	
>65 kg	79	13	16.5	71	10	14.1	0.687	0.86	(0.40	1.83)	0.83	(0.34	2.04)	-0.02	(-0.14	0.09)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Diarrhoea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	45	30.4	149	113	75.8	<.001	2.49	(1.92	3.24)	7.18	(4.30	12.00)	0.45	(0.35	0.56)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.707
<=65 kg	69	17	24.6	78	57	73.1	<.001	2.97	(1.92	4.58)	8.30	(3.95	17.43)	0.48	(0.34	0.63)		
>65 kg	79	28	35.4	71	56	78.9	<.001	2.23	(1.61	3.07)	6.80	(3.27	14.15)	0.43	(0.29	0.58)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	10	6.8	149	38	25.5	<.001	3.77	(1.95	7.29)	4.72	(2.25	9.90)	0.19	(0.11	0.27)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.089
<=65 kg	69	8	11.6	78	21	26.9	0.020	2.32	(1.10	4.90)	2.81	(1.15	6.85)	0.15	(0.03	0.28)		
>65 kg	79	2	2.5	71	17	23.9	<.001	9.46	(2.26	39.51)	12.12	(2.69	54.64)	0.21	(0.11	0.32)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic enzyme increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	7	4.7	149	24	16.1	0.001	3.41	(1.51	7.66)	3.87	(1.61	9.28)	0.11	(0.05	0.18)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.030
<=65 kg	69	6	8.7	78	11	14.1	0.306	1.62	(0.63	4.15)	1.72	(0.60	4.94)	0.05	(-0.05	0.16)		
>65 kg	79	1	1.3	71	13	18.3	<.001	14.46	(1.94	>99.99)	17.48	(2.22	>99.99)	0.17	(0.08	0.26)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Nausea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	18	12.2	149	52	34.9	<.001	2.87	(1.77	4.66)	3.87	(2.13	7.03)	0.23	(0.13	0.32)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.876
<=65 kg	69	7	10.1	78	25	32.1	0.001	3.16	(1.46	6.84)	4.18	(1.67	10.43)	0.22	(0.09	0.34)		
>65 kg	79	11	13.9	71	27	38.0	<.001	2.73	(1.46	5.09)	3.79	(1.71	8.42)	0.24	(0.10	0.38)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Urinary tract infection (BICMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	22	14.9	149	20	13.4	0.721	0.90	(0.52	1.58)	0.89	(0.46	1.71)	-0.01	(-0.09	0.06)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.209
<=65 kg	69	8	11.6	78	12	15.4	0.504	1.33	(0.58	3.05)	1.39	(0.53	3.62)	0.04	(-0.07	0.15)	
>65 kg	79	14	17.7	71	8	11.3	0.265	0.64	(0.28	1.43)	0.59	(0.23	1.50)	-0.06	(-0.18	0.05)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Vomiting (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	15	10.1	149	43	28.9	<.001	2.85	(1.66	4.90)	3.60	(1.90	6.83)	0.19	(0.10	0.27)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.225
<=65 kg	69	9	13.0	78	21	26.9	0.037	2.06	(1.01	4.20)	2.46	(1.04	5.81)	0.14	(0.01	0.27)	
>65 kg	79	6	7.6	71	22	31.0	<.001	4.08	(1.75	9.49)	5.46	(2.07	14.45)	0.23	(0.11	0.36)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Weight decreased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	10	6.8	149	24	16.1	0.011	2.38	(1.18	4.81)	2.65	(1.22	5.76)	0.09	(0.02	0.17)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.978
<=65 kg	69	4	5.8	78	11	14.1	0.097	2.43	(0.81	7.29)	2.67	(0.81	8.81)	0.08	(-0.01	0.18)		
>65 kg	79	6	7.6	71	13	18.3	0.049	2.41	(0.97	6.01)	2.73	(0.98	7.62)	0.11	(-0.00	0.21)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set (non-MMF population)

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.4.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set (non-MMF population)

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.4.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set (non-MMF population)

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.4.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	85	57.4	149	133	89.3	<.001	1.55	(1.34	1.80)	6.16	(3.34	11.37)	0.32	(0.22	0.41)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.655
<=65 kg	69	38	55.1	78	68	87.2	<.001	1.58	(1.26	1.99)	5.55	(2.45	12.54)	0.32	(0.18	0.46)		
>65 kg	79	47	59.5	71	65	91.5	<.001	1.54	(1.27	1.87)	7.38	(2.85	19.06)	0.32	(0.19	0.45)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	5	3.4	149	15	10.1	0.021	2.98	(1.11	7.99)	3.20	(1.13	9.05)	0.07	(0.01	0.12)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.468
<=65 kg	69	4	5.8	78	10	12.8	0.148	2.21	(0.73	6.73)	2.39	(0.71	8.00)	0.07	(-0.02	0.16)		
>65 kg	79	1	1.3	71	5	7.0	0.071	5.56	(0.67	46.49)	5.91	(0.67	51.85)	0.06	(-0.01	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	32	21.6	149	58	38.9	0.001	1.80	(1.25	2.60)	2.31	(1.39	3.85)	0.17	(0.07	0.28)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.508
<=65 kg	69	14	20.3	78	26	33.3	0.076	1.64	(0.94	2.89)	1.96	(0.93	4.17)	0.13	(-0.01	0.27)		
>65 kg	79	18	22.8	71	32	45.1	0.004	1.98	(1.22	3.20)	2.78	(1.38	5.62)	0.22	(0.07	0.37)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	7	4.7	149	25	16.8	<.001	3.55	(1.58	7.95)	4.06	(1.70	9.71)	0.12	(0.05	0.19)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.205
<=65 kg	69	6	8.7	78	16	20.5	0.045	2.36	(0.98	5.69)	2.71	(1.00	7.38)	0.12	(0.01	0.23)		
>65 kg	79	1	1.3	71	9	12.7	0.005	10.01	(1.30	77.09)	11.32	(1.40	91.79)	0.11	(0.03	0.20)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Vascular disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	11	7.4	149	25	16.8	0.014	2.26	(1.15	4.42)	2.51	(1.19	5.31)	0.09	(0.02	0.17)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.274
<=65 kg	69	3	4.3	78	13	16.7	0.017	3.83	(1.14	12.89)	4.40	(1.20	16.17)	0.12	(0.03	0.22)		
>65 kg	79	8	10.1	71	12	16.9	0.223	1.67	(0.72	3.85)	1.81	(0.69	4.71)	0.07	(-0.04	0.18)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.9 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set (non-MMF population)

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met

Table 16.4.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	45	30.4	149	113	75.8	<.001	2.49	(1.92	3.24)	7.18	(4.30	12.00)	0.45	(0.35	0.56)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.707
<=65 kg	69	17	24.6	78	57	73.1	<.001	2.97	(1.92	4.58)	8.30	(3.95	17.43)	0.48	(0.34	0.63)	
>65 kg	79	28	35.4	71	56	78.9	<.001	2.23	(1.61	3.07)	6.80	(3.27	14.15)	0.43	(0.29	0.58)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	18	12.2	149	52	34.9	<.001	2.87	(1.77	4.66)	3.87	(2.13	7.03)	0.23	(0.13	0.32)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.876
<=65 kg	69	7	10.1	78	25	32.1	0.001	3.16	(1.46	6.84)	4.18	(1.67	10.43)	0.22	(0.09	0.34)		
>65 kg	79	11	13.9	71	27	38.0	<.001	2.73	(1.46	5.09)	3.79	(1.71	8.42)	0.24	(0.10	0.38)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	15	10.1	149	43	28.9	<.001	2.85	(1.66	4.90)	3.60	(1.90	6.83)	0.19	(0.10	0.27)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.225
<=65 kg	69	9	13.0	78	21	26.9	0.037	2.06	(1.01	4.20)	2.46	(1.04	5.81)	0.14	(0.01	0.27)	
>65 kg	79	6	7.6	71	22	31.0	<.001	4.08	(1.75	9.49)	5.46	(2.07	14.45)	0.23	(0.11	0.36)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]							p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD		Lower	Upper
Overall summary																	
All patients	148	1	0.7	149	15	10.1	<.001	14.90	(1.99	>99.99)	16.46	(2.14	>99.99)	0.09	(0.04	0.14)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.144
<=65 kg	69	1	1.4	78	5	6.4	0.129	4.42	(0.53	36.94)	4.66	(0.53	40.89)	0.05	(-0.01	0.11)	
>65 kg	79	0	0.0	71	10	14.1	<.001							0.14	(0.06	0.22)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	10	6.8	149	24	16.1	0.011	2.38	(1.18	4.81)	2.65	(1.22	5.76)	0.09	(0.02	0.17)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.978
<=65 kg	69	4	5.8	78	11	14.1	0.097	2.43	(0.81	7.29)	2.67	(0.81	8.81)	0.08	(-0.01	0.18)		
>65 kg	79	6	7.6	71	13	18.3	0.049	2.41	(0.97	6.01)	2.73	(0.98	7.62)	0.11	(-0.00	0.21)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	3	2.0	149	13	8.7	0.011	4.30	(1.25	14.79)	4.62	(1.29	16.57)	0.07	(0.02	0.12)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.103
<=65 kg	69	3	4.3	78	7	9.0	0.266	2.06	(0.56	7.67)	2.17	(0.54	8.74)	0.05	(-0.03	0.13)		
>65 kg	79	0	0.0	71	6	8.5	0.008							0.08	(0.02	0.15)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 16.4.11 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and PT and by baseline bodyweight ($\leq 65\text{kg}$ / $>65\text{kg}$) - Treated Set (non-MMF population)

No data satisfying the report criteria

Table 16.4.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade ≥ 3 over the whole trial by baseline bodyweight (≤ 65 kg/ >65 kg) Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower Upper		OR	Lower Upper		RD	Lower Upper		
Overall summary																	
All patients	148	4	2.7	149	18	12.1	0.002	4.47	(1.55 12.89)	4.95	(1.63 14.99)	0.09	(0.04 0.15)				
Baseline bodyweight (≤ 65 kg / >65 kg)																0.617	
<=65 kg	69	1	1.4	78	8	10.3	0.026	7.08	(0.91 55.16)	7.77	(0.95 63.81)	0.09	(0.02 0.16)				
>65 kg	79	3	3.8	71	10	14.1	0.025	3.71	(1.06 12.94)	4.15	(1.09 15.76)	0.10	(0.01 0.19)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and ≥ 3 .

Table 16.4.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower Upper		OR	Lower Upper		RD	Lower Upper		
Overall summary																	
All patients	148	41	27.7	149	95	63.8	<.001	2.30	(1.73	3.07)	4.59	(2.81	7.50)	0.36	(0.25	0.47)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.499
<=65 kg	69	16	23.2	78	49	62.8	<.001	2.71	(1.71	4.30)	5.60	(2.71	11.54)	0.40	(0.25	0.54)	
>65 kg	79	25	31.6	71	46	64.8	<.001	2.05	(1.42	2.95)	3.97	(2.01	7.84)	0.33	(0.18	0.48)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and >=3.

Analysen zu unerwünschten Ereignissen

Definition präspezifizierter Safety Topics

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Bleeding (SMQ - narrow)		Fothergill sign positive
		CNS bleeding (Group of MedDRA PTs)	Acute haemorrhagic leukoencephalitis
			Basal ganglia haematoma
			Basal ganglia haemorrhage
			Basilar artery perforation
			Brain contusion
			Brain stem haematoma
			Brain stem haemorrhage
			Brain stem microhaemorrhage
			Carotid aneurysm rupture
			Carotid artery perforation
			Central nervous system haemorrhage
			Cephalhaematoma
			Cerebellar haematoma
			Cerebellar haemorrhage
			Cerebellar microhaemorrhage
			Cerebral aneurysm perforation
			Cerebral aneurysm ruptured syphilitic
			Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic
			Cerebral artery perforation
			Cerebral haematoma
			Cerebral haemorrhage
			Cerebral haemorrhage foetal
			Cerebral haemorrhage neonatal
			Cerebral microhaemorrhage
			Encephalitis haemorrhagic
			Epidural haemorrhage
			Extra-axial haemorrhage
			Extradural haematoma
			Haemorrhage intracranial
			Haemorrhagic cerebral infarction
			Haemorrhagic stroke
			Haemorrhagic transformation stroke
	Intracerebral haematoma evacuation		
	Intracranial haematoma		
	Intracranial tumour haemorrhage		
	Intraventricular haemorrhage		
	Intraventricular haemorrhage neonatal		
	Meningorrhagia		
	Periventricular haemorrhage neonatal		
	Pituitary haemorrhage		
	Putamen haemorrhage		
	Ruptured cerebral aneurysm		

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Bleeding (SMQ - narrow)	CNS bleeding (Group of MedDRA PTs)	Spinal cord haematoma Spinal cord haemorrhage Spinal epidural haematoma Spinal epidural haemorrhage Spinal subarachnoid haemorrhage Spinal subdural haematoma Spinal subdural haemorrhage Subarachnoid haematoma Subarachnoid haemorrhage Subarachnoid haemorrhage neonatal Subdural haematoma Subdural haematoma evacuation Subdural haemorrhage Subdural haemorrhage neonatal Thalamus haemorrhage Traumatic intracranial haematoma Traumatic intracranial haemorrhage Vertebral artery perforation
		GI bleeding - lower (Group of MedDRA PTs)	Acute haemorrhagic ulcerative colitis Anal fissure haemorrhage Anal haemorrhage Anal ulcer haemorrhage Anorectal varices haemorrhage Colonic haematoma Diarrhoea haemorrhagic Diverticulitis intestinal haemorrhagic Diverticulum intestinal haemorrhagic Enterocolitis haemorrhagic Haematochezia Haemorrhoidal haemorrhage Intra-abdominal haematoma Intra-abdominal haemorrhage Large intestinal haemorrhage Large intestinal ulcer haemorrhage Lower gastrointestinal haemorrhage Melaena Melaena neonatal Proctitis haemorrhagic Rectal haemorrhage Rectal ulcer haemorrhage

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Bleeding (SMQ - narrow)	GI bleeding - nonspecific (Group of MedDRA PTs)	Anastomotic haemorrhage
			Anastomotic ulcer haemorrhage
			Bloody peritoneal effluent
			Cullen's sign
			Gastrointestinal vascular malformation haemorrhagic
			Grey Turner's sign
			Haemorrhagic ascites
			Haemorrhagic hepatic cyst
			Hepatic haematoma
			Hepatic haemorrhage
			Intestinal haematoma
			Intestinal haemorrhage
			Intestinal varices haemorrhage
			Mesenteric haematoma
			Mesenteric haemorrhage
Mucosal haemorrhage			
Neonatal gastrointestinal haemorrhage			
Peritoneal haematoma			
Peritoneal haemorrhage			
		GI bleeding - oral (Group of MedDRA PTs)	Angina bullosa haemorrhagica
			Gingival bleeding
			Mouth haemorrhage
			Oral contusion
			Oral mucosa haematoma
			Pharyngeal haematoma
			Pharyngeal haemorrhage
			Stomatitis haemorrhagic
			Tongue haematoma
			Tongue haemorrhage
			Tonsillar haemorrhage
			Tooth pulp haemorrhage
			Tooth socket haemorrhage
		GI bleeding - upper (Group of MedDRA PTs)	Chronic gastrointestinal bleeding
			Duodenal ulcer haemorrhage
			Duodenitis haemorrhagic
			Gastric haemorrhage
			Gastric ulcer haemorrhage
			Gastric ulcer haemorrhage, obstructive
			Gastric varices haemorrhage

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Bleeding (SMQ - narrow)	GI bleeding - upper (Group of MedDRA PTs)	Gastritis alcoholic haemorrhagic Gastritis haemorrhagic Gastroduodenal haemorrhage Gastrointestinal haemorrhage Gastrointestinal polyp haemorrhage Gastrointestinal ulcer haemorrhage Haematemesis Haemorrhagic erosive gastritis Haemorrhagic necrotic pancreatitis Mallory-Weiss syndrome Oesophageal haemorrhage Oesophageal intramural haematoma Oesophageal ulcer haemorrhage Oesophageal varices haemorrhage Oesophagitis haemorrhagic Pancreatic haemorrhage Pancreatitis haemorrhagic Peptic ulcer haemorrhage Small intestinal haemorrhage Small intestinal ulcer haemorrhage Ulcer haemorrhage Upper gastrointestinal haemorrhage
		Other bleeding (Group of MedDRA PTs)	Abnormal withdrawal bleeding Adrenal haematoma Adrenal haemorrhage Aneurysm ruptured Aortic aneurysm rupture Aortic dissection rupture Aortic intramural haematoma Aortic perforation Aortic rupture Aponeurosis contusion Arterial haemorrhage Arterial intramural haematoma Arterial perforation Arterial rupture Arteriovenous fistula site haematoma Arteriovenous fistula site haemorrhage Arteriovenous graft site haematoma Arteriovenous graft site haemorrhage Astringent therapy Atrial rupture

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Bleeding (SMQ - narrow)	Other bleeding (Group of MedDRA PTs)	Auricular haematoma Bloody discharge Bone contusion Bone marrow haemorrhage Breast haemorrhage Bursal haematoma Cardiac contusion Catheter site bruise Catheter site haematoma Catheter site haemorrhage Choroidal haematoma Choroidal haemorrhage Ciliary body haemorrhage Conjunctival haemorrhage Corneal bleeding Deep dissecting haematoma Disseminated intravascular coagulation Ear haemorrhage Exsanguination Extravasation blood Eye contusion Eye haematoma Eye haemorrhage Femoral artery perforation Femoral vein perforation Foetal-maternal haemorrhage Graft haemorrhage Haemarthrosis Haematocoele Haematoma Haematoma evacuation Haematoma infection Haematotympanum Haemobilia Haemophilic arthropathy Haemophilic pseudotumour Haemorrhage Haemorrhage coronary artery Haemorrhage foetal Haemorrhage in pregnancy Haemorrhage neonatal Haemorrhagic adrenal infarction Haemorrhagic anaemia Haemorrhagic arteriovenous malformation

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Bleeding (SMQ - narrow)	Other bleeding (Group of MedDRA PTs)	Haemorrhagic breast cyst Haemorrhagic cyst Haemorrhagic diathesis Haemorrhagic disease of newborn Haemorrhagic disorder Haemorrhagic infarction Haemorrhagic thyroid cyst Haemorrhagic tumour necrosis Haemorrhagic vasculitis Haemostasis Hepatic haemangioma rupture Hereditary haemorrhagic telangiectasia Hyperfibrinolysis Hyphaema Iliac artery perforation Iliac artery rupture Iliac vein perforation Induced abortion haemorrhage Inferior vena cava perforation Internal haemorrhage Intraocular haematoma Iris haemorrhage Joint microhaemorrhage Lacrimal haemorrhage Liver contusion Lower limb artery perforation Lymph node haemorrhage Mediastinal haematoma Mediastinal haemorrhage Myocardial haemorrhage Myocardial rupture Nipple exudate bloody Ocular retrobulbar haemorrhage Optic disc haemorrhage Optic nerve sheath haemorrhage Osteorrhagia Papillary muscle haemorrhage Parathyroid haemorrhage Parotid gland haemorrhage Pericardial haemorrhage Periorbital haematoma Periorbital haemorrhage Periosteal haematoma Peripheral artery aneurysm rupture

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Bleeding (SMQ - narrow)	Other bleeding (Group of MedDRA PTs)	Peripheral artery haematoma Placenta praevia haemorrhage Procedural haemorrhage Radiation associated haemorrhage Retinal aneurysm rupture Retinal haemorrhage Retinopathy haemorrhagic Retroperitoneal haematoma Retroperitoneal haemorrhage Scleral haemorrhage Shock haemorrhagic Soft tissue haemorrhage Spleen contusion Splenic artery perforation Splenic haematoma Splenic haemorrhage Splenic varices haemorrhage Spontaneous haematoma Spontaneous haemorrhage Stoma site haemorrhage Subclavian artery perforation Subclavian vein perforation Subgaleal haematoma Subgaleal haemorrhage Subretinal haematoma Superior vena cava perforation Thyroid haemorrhage Tumour haemorrhage Umbilical cord haemorrhage Vascular rupture Vein rupture Venous haemorrhage Venous perforation Ventricle rupture Vitreous haematoma Vitreous haemorrhage Withdrawal bleed
		Respiratory bleeding (Group of MedDRA PTs)	Bronchial haemorrhage Bronchial varices haemorrhage Epistaxis Haemoptysis Haemothorax

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Bleeding (SMQ - narrow)	Respiratory bleeding (Group of MedDRA PTs)	Laryngeal haematoma Laryngeal haemorrhage Nasal septum haematoma Paranasal sinus haematoma Paranasal sinus haemorrhage Pulmonary alveolar haemorrhage Pulmonary contusion Pulmonary haematoma Pulmonary haemorrhage Respiratory tract haemorrhage Respiratory tract haemorrhage neonatal Thoracic haemorrhage Tracheal haemorrhage Traumatic haemothorax
		Skin bleeding (Group of MedDRA PTs)	Abdominal wall haematoma Abdominal wall haemorrhage Achenbach syndrome Administration site bruise Administration site haematoma Administration site haemorrhage Application site bruise Application site haematoma Application site haemorrhage Application site purpura Bleeding varicose vein Blood blister Breast haematoma Chest wall haematoma Chronic pigmented purpura Contusion Ecchymosis Eyelid bleeding Eyelid contusion Eyelid haematoma Haemorrhage subcutaneous Haemorrhage subepidermal Haemorrhagic urticaria Henoch-Schonlein purpura Immune thrombocytopenic purpura Implant site bruising Implant site haematoma Implant site haemorrhage

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Bleeding (SMQ - narrow)	Skin bleeding (Group of MedDRA PTs)	Incision site haematoma Incision site haemorrhage Increased tendency to bruise Infusion site bruising Infusion site haematoma Infusion site haemorrhage Injection site bruising Injection site haematoma Injection site haemorrhage Instillation site bruise Instillation site haematoma Instillation site haemorrhage Lip haematoma Lip haemorrhage Medical device site bruise Medical device site haematoma Medical device site haemorrhage Mucocutaneous haemorrhage Muscle contusion Muscle haemorrhage Naevus haemorrhage Nail bed bleeding Palpable purpura Petechiae Post procedural contusion Post procedural haematoma Post procedural haematuria Post procedural haemorrhage Post transfusion purpura Post-traumatic punctate intraepidermal haemorrhage Puncture site haemorrhage Purpura Purpura fulminans Purpura neonatal Purpura non-thrombocytopenic Purpura senile Skin haemorrhage Skin neoplasm bleeding Skin ulcer haemorrhage Splinter haemorrhages Subcutaneous haematoma Thrombocytopenic purpura Thrombotic thrombocytopenic purpura Traumatic haematoma

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Bleeding (SMQ - narrow)	Skin bleeding (Group of MedDRA PTs)	Traumatic haemorrhage Umbilical haematoma Umbilical haemorrhage Vaccination site bruising Vaccination site haematoma Vaccination site haemorrhage Varicose vein ruptured Vascular access site bruising Vascular access site haematoma Vascular access site haemorrhage Vascular access site rupture Vascular graft haemorrhage Vascular pseudoaneurysm ruptured Vascular purpura Vessel puncture site bruise Vessel puncture site haematoma Vessel puncture site haemorrhage Wound haematoma Wound haemorrhage
		Urogenital bleeding (Group of MedDRA PTs)	Bladder tamponade Blood urine Blood urine present Broad ligament haematoma Cervix haematoma uterine Cervix haemorrhage uterine Coital bleeding Cystitis haemorrhagic Dysfunctional uterine bleeding Genital contusion Genital haemorrhage Haematosalpinx Haemospermia Haematuria Haematuria traumatic Haemorrhage urinary tract Haemorrhagic ovarian cyst Intrapartum haemorrhage Kidney contusion Menometrorrhagia Menorrhagia Metrorrhagia Nephritis haemorrhagic

MedDRA version used for reporting: 21.1

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Bleeding (SMQ - narrow)	Urogenital bleeding (Group of MedDRA PTs)	Ovarian haematoma Ovarian haemorrhage Pelvic haematoma Pelvic haematoma obstetric Pelvic haemorrhage Penile contusion Penile haematoma Penile haemorrhage Perineal haematoma Peripartum haemorrhage Perirenal haematoma Polymenorrhagia Post abortion haemorrhage Postmenopausal haemorrhage Postpartum haemorrhage Premature separation of placenta Prostatic haemorrhage Renal artery perforation Renal cyst haemorrhage Renal haematoma Renal haemorrhage Retroplacental haematoma Scrotal haematocoele Scrotal haematoma Spermatic cord haemorrhage Subchorionic haematoma Subchorionic haemorrhage Testicular haemorrhage Third stage postpartum haemorrhage Ureteric haemorrhage Urethral haemorrhage Urinary bladder haemorrhage Urogenital haemorrhage Uterine haematoma Uterine haemorrhage Vaginal haematoma Vaginal haemorrhage Vulval haematoma Vulval haematoma evacuation Vulval haemorrhage

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ - broad)		Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia
			Megakaryocytes abnormal Megakaryocytes decreased Platelet count abnormal Platelet count decreased Platelet disorder Platelet maturation arrest Platelet production decreased Platelet toxicity Plateletcrit abnormal Plateletcrit decreased Thrombocytopenia Thrombocytopenia neonatal
	Neutropenia (SMQ - narrow)		Agranulocytosis
			Aplastic anaemia Autoimmune aplastic anaemia B-lymphocyte count decreased Band neutrophil count decreased Band neutrophil percentage decreased Basophil count decreased Basophilopenia Bone marrow failure Cyclic neutropenia Cytopenia Eosinopenia Eosinophil count decreased Febrile bone marrow aplasia Febrile neutropenia Granulocyte count decreased Granulocytes maturation arrest Granulocytopenia Idiopathic neutropenia Intestinal sepsis Leukopenia Lymphocyte count decreased Lymphopenia Metamyelocyte count decreased Monoblast count decreased Monocyte count decreased Monocytopenia

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Neutropenia (SMQ - narrow)		Myeloblast count decreased Myelocyte count decreased Neutropenia Neutropenic colitis Neutropenic infection Neutropenic sepsis Neutrophil count decreased Pancytopenia Panmyelopathy Promyelocyte count decreased Pure white cell aplasia Radiation leukopenia Shigella sepsis T-lymphocyte count decreased White blood cell count decreased
		Thrombocytopenia (Group of MedDRA PTs)	Immune thrombocytopenic purpura Platelet count decreased Thrombocytopenia
Cardiovascular	Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)		Acute aortic syndrome Acute myocardial infarction Amaurosis Amaurosis fugax Angioplasty Aortic bypass Aortic embolus Aortic surgery Aortic thrombosis Aortogram abnormal Arterectomy Arterectomy with graft replacement Arterial angioplasty Arterial bypass occlusion Arterial bypass operation Arterial bypass thrombosis Arterial graft Arterial occlusive disease Arterial stent insertion

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)		Arterial therapeutic procedure Arterial thrombosis Arteriogram abnormal Arteriogram carotid abnormal Arteriotomy Atherectomy Atherosclerotic plaque rupture Atrial appendage closure Atrial appendage resection Basal ganglia infarction Basilar artery occlusion Basilar artery thrombosis Blindness transient Brachiocephalic artery occlusion Capsular warning syndrome Carotid angioplasty Carotid arterial embolus Carotid artery bypass Carotid artery occlusion Carotid artery stent insertion Carotid artery thrombosis Carotid endarterectomy Cerebellar artery occlusion Cerebellar artery thrombosis Cerebral artery embolism Cerebral artery occlusion Cerebral artery thrombosis Cerebral hypoperfusion Cerebrovascular insufficiency Cerebrovascular stenosis Coeliac artery occlusion Coronary angioplasty Coronary arterial stent insertion Coronary artery bypass Coronary artery embolism Coronary artery occlusion Coronary artery reocclusion Coronary artery surgery Coronary artery thrombosis Coronary endarterectomy Coronary revascularisation Coronary vascular graft occlusion Embolia cutis medicamentosa Embolism arterial

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)		Endarterectomy Femoral artery embolism Hepatic artery embolism Hepatic artery occlusion Hepatic artery thrombosis Hypothenar hammer syndrome Iliac artery embolism Iliac artery occlusion Intra-aortic balloon placement Intraoperative cerebral artery occlusion Ischaemic cerebral infarction Ischaemic stroke Lacunar infarction Leriche syndrome Mesenteric arterial occlusion Mesenteric arteriosclerosis Mesenteric artery embolism Mesenteric artery stenosis Mesenteric artery stent insertion Mesenteric artery thrombosis Myocardial infarction Myocardial necrosis Ophthalmic artery thrombosis Papillary muscle infarction Penile artery occlusion Percutaneous coronary intervention Peripheral arterial occlusive disease Peripheral arterial reocclusion Peripheral artery angioplasty Peripheral artery bypass Peripheral artery occlusion Peripheral artery stent insertion Peripheral artery thrombosis Peripheral embolism Peripheral endarterectomy Popliteal artery entrapment syndrome Post procedural myocardial infarction Postinfarction angina Precerebral artery occlusion Precerebral artery thrombosis Profundaplasty Pulmonary artery occlusion Pulmonary artery therapeutic procedure Pulmonary artery thrombosis

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)		Pulmonary endarterectomy Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy Renal artery angioplasty Renal artery occlusion Renal artery thrombosis Renal embolism Retinal artery embolism Retinal artery occlusion Retinal artery thrombosis Silent myocardial infarction Spinal artery embolism Spinal artery thrombosis Splenic artery thrombosis Splenic embolism Stress cardiomyopathy Subclavian artery embolism Subclavian artery occlusion Subclavian artery thrombosis Thromboembolectomy Thrombotic microangiopathy Thrombotic thrombocytopenic purpura Transient ischaemic attack Truncus coeliacus thrombosis Vascular pseudoaneurysm thrombosis Vertebral artery occlusion Vertebral artery thrombosis Visual acuity reduced transiently
	Cardiac failure (SMQ - narrow)		Acute left ventricular failure Acute pulmonary oedema Acute right ventricular failure Cardiac asthma Cardiac failure Cardiac failure acute Cardiac failure chronic Cardiac failure congestive Cardiac failure high output Cardiogenic shock Cardiopulmonary failure Cardiorenal syndrome Chronic left ventricular failure Chronic right ventricular failure

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Cardiac failure (SMQ - narrow)		Cor pulmonale Cor pulmonale acute Cor pulmonale chronic Ejection fraction decreased Hepatic congestion Hepatojugular reflux Left ventricular failure Low cardiac output syndrome Neonatal cardiac failure Obstructive shock Pulmonary oedema Pulmonary oedema neonatal Radiation associated cardiac failure Right ventricular ejection fraction decreased Right ventricular failure Ventricular failure
		DVT (Single MedDRA PT)	Deep vein thrombosis
		Hypertension (SMQ - narrow)	Accelerated hypertension Blood pressure ambulatory increased Blood pressure diastolic increased Blood pressure inadequately controlled Blood pressure increased Blood pressure management Blood pressure orthostatic increased Blood pressure systolic increased Catecholamine crisis Diastolic hypertension Eclampsia Endocrine hypertension Essential hypertension Gestational hypertension HELLP syndrome Hyperaldosteronism Hypertension Hypertension neonatal Hypertensive angiopathy Hypertensive cardiomegaly Hypertensive cardiomyopathy Hypertensive cerebrovascular disease

MedDRA version used for reporting: 21.1

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Hypertension (SMQ - narrow)		Hypertensive crisis Hypertensive emergency Hypertensive encephalopathy Hypertensive end-organ damage Hypertensive heart disease Hypertensive nephropathy Labile hypertension Malignant hypertension Malignant hypertensive heart disease Malignant renal hypertension Maternal hypertension affecting foetus Mean arterial pressure increased Metabolic syndrome Neurogenic hypertension Orthostatic hypertension Page kidney Pre-eclampsia Prehypertension Procedural hypertension Renal hypertension Renal sympathetic nerve ablation Renovascular hypertension Retinopathy hypertensive Secondary aldosteronism Secondary hypertension Supine hypertension Systolic hypertension Withdrawal hypertension
		MACE	Any fatal or nonfatal events in SMQ Myocardial infarction (broad) (SMQ - broad) Any fatal or nonfatal stroke events (Group of MedDRA PTs)

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	MACE	Fatal events in SOC Cardiac disorders (Group of MedDRA PTs)	Acute myocardial infarction Arrhythmia Cardiac arrest
		Fatal events in SOC Vascular disorders (Group of MedDRA PTs)	Circulatory collapse
		PTs Cardiac death, Sudden death, Sudden cardiac death (Group of MedDRA PTs)	Sudden death
	Myocardial infarction (SMQ - narrow)		Acute cardiac event Acute coronary syndrome Acute myocardial infarction Angina unstable Blood creatine phosphokinase MB abnormal Blood creatine phosphokinase MB increased Coronary artery embolism Coronary artery occlusion Coronary artery reocclusion Coronary artery thrombosis Coronary bypass thrombosis Coronary vascular graft occlusion Kounis syndrome Myocardial infarction Myocardial necrosis Myocardial reperfusion injury Myocardial stunning Papillary muscle infarction Periprocedural myocardial infarction Post procedural myocardial infarction Postinfarction angina Silent myocardial infarction Troponin I increased Troponin T increased Troponin increased

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Pulmonary embolism (Single MedDRA PT)		Pulmonary embolism
	QT prolongation (SMQ - narrow)		Electrocardiogram QT interval abnormal Electrocardiogram QT prolonged Long QT syndrome Long QT syndrome congenital Torsade de pointes Ventricular tachycardia
	Stroke (Group of MedDRA PTs)		Amaurosis fugax Amyloid related imaging abnormalities Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion Basal ganglia haematoma Basal ganglia haemorrhage Basal ganglia stroke Basilar artery occlusion Basilar artery perforation Basilar artery thrombosis Brachiocephalic artery occlusion Brain stem embolism Brain stem haematoma Brain stem haemorrhage Brain stem infarction Brain stem ischaemia Brain stem stroke Brain stem thrombosis Brain stent insertion Carotid aneurysm rupture Carotid arterial embolus Carotid artery occlusion Carotid artery perforation Carotid artery thrombosis Central nervous system haemorrhage Cerebellar artery occlusion Cerebellar artery thrombosis Cerebellar embolism Cerebellar haematoma Cerebellar haemorrhage

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke (Group of MedDRA PTs)		Cerebellar infarction Cerebellar ischaemia Cerebellar stroke Cerebral aneurysm perforation Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic Cerebral artery embolism Cerebral artery occlusion Cerebral artery perforation Cerebral artery restenosis Cerebral artery thrombosis Cerebral haematoma Cerebral haemorrhage Cerebral haemorrhage foetal Cerebral haemorrhage neonatal Cerebral infarction Cerebral infarction foetal Cerebral ischaemia Cerebral microembolism Cerebral thrombosis Cerebral vascular occlusion Cerebrovascular accident Delayed ischaemic neurological deficit Embolic cerebral infarction Embolic stroke Haemorrhage intracranial Haemorrhagic cerebral infarction Haemorrhagic stroke Haemorrhagic transformation stroke Intracranial haematoma Intracranial tumour haemorrhage Intraoperative cerebral artery occlusion Intraventricular haemorrhage Intraventricular haemorrhage neonatal Ischaemic cerebral infarction Ischaemic stroke Lacunar infarction Lacunar stroke Lateral medullary syndrome Perfusion brain scan abnormal Perinatal stroke Periventricular haemorrhage neonatal Pituitary haemorrhage Pituitary infarction Post procedural stroke

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke (Group of MedDRA PTs)		Precerebral artery occlusion Precerebral artery thrombosis Pseudostroke Putamen haemorrhage Reversible ischaemic neurological deficit Ruptured cerebral aneurysm Stroke in evolution Subarachnoid haematoma Subarachnoid haemorrhage Subarachnoid haemorrhage neonatal Subdural haemorrhage neonatal Thalamic infarction Thalamus haemorrhage Thrombotic cerebral infarction Thrombotic stroke Transient ischaemic attack Vertebral artery occlusion Vertebral artery perforation Vertebral artery thrombosis
		Stroke haemorrhagic (SMQ - narrow)	Basal ganglia haematoma Basal ganglia haemorrhage Basal ganglia stroke Basilar artery perforation Brain stem haematoma Brain stem haemorrhage Brain stem microhaemorrhage Brain stem stroke Carotid aneurysm rupture Carotid artery perforation Central nervous system haemorrhage Cerebellar haematoma Cerebellar haemorrhage Cerebellar microhaemorrhage Cerebellar stroke Cerebral aneurysm perforation Cerebral aneurysm ruptured syphilitic Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic Cerebral artery perforation Cerebral haematoma Cerebral haemorrhage Cerebral haemorrhage foetal

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke haemorrhagic (SMQ - narrow)		Cerebral haemorrhage neonatal
			Cerebral microhaemorrhage
			Cerebrovascular accident
			Cerebrovascular disorder
			Epidural haemorrhage
			Extra-axial haemorrhage
			Extradural haematoma
			Extracerebral cerebral haematoma
			Haemorrhage intracranial
			Haemorrhagic cerebral infarction
			Haemorrhagic stroke
			Haemorrhagic transformation stroke
			Intracerebral haematoma evacuation
			Intracranial haematoma
			Intracranial tumour haemorrhage
			Intraventricular haemorrhage
			Intraventricular haemorrhage neonatal
			Meningorrhagia
			Perinatal stroke
			Periventricular haemorrhage neonatal
			Pituitary haemorrhage
			Putamen haemorrhage
			Ruptured cerebral aneurysm
			Spinal cord haematoma
			Spinal cord haemorrhage
			Spinal epidural haematoma
			Spinal epidural haemorrhage
			Spinal subarachnoid haemorrhage
			Spinal subdural haematoma
			Spinal subdural haemorrhage
			Stroke in evolution
			Subarachnoid haematoma
			Subarachnoid haemorrhage
			Subarachnoid haemorrhage neonatal
			Subdural haematoma
			Subdural haematoma evacuation
			Subdural haemorrhage
			Subdural haemorrhage neonatal
			Thalamus haemorrhage
			Vertebral artery perforation
	Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)		Amaurosis fugax

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)		Basal ganglia haematoma Basal ganglia haemorrhage Basal ganglia infarction Basal ganglia stroke Basilar artery occlusion Basilar artery perforation Basilar artery stenosis Basilar artery thrombosis Brachiocephalic arteriosclerosis Brachiocephalic artery occlusion Brachiocephalic artery stenosis Brain hypoxia Brain stem embolism Brain stem haematoma Brain stem haemorrhage Brain stem infarction Brain stem ischaemia Brain stem microhaemorrhage Brain stem stroke Brain stem thrombosis Brain stent insertion CADASIL CARASIL syndrome Capsular warning syndrome Carotid aneurysm rupture Carotid angioplasty Carotid arterial embolus Carotid arteriosclerosis Carotid artery bypass Carotid artery disease Carotid artery insufficiency Carotid artery occlusion Carotid artery perforation Carotid artery restenosis Carotid artery stenosis Carotid artery stent insertion Carotid artery stent removal Carotid artery thrombosis Carotid endarterectomy Carotid revascularisation Central nervous system haemorrhage Cerebellar artery occlusion Cerebellar artery thrombosis Cerebellar embolism

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)		Cerebellar haematoma
			Cerebellar haemorrhage
			Cerebellar infarction
			Cerebellar ischaemia
			Cerebellar microhaemorrhage
			Cerebellar stroke
			Cerebral aneurysm perforation
			Cerebral aneurysm ruptured syphilitic
			Cerebral arteriosclerosis
			Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic
			Cerebral artery embolism
			Cerebral artery occlusion
			Cerebral artery perforation
			Cerebral artery restenosis
			Cerebral artery stenosis
			Cerebral artery thrombosis
			Cerebral gas embolism
			Cerebral haematoma
			Cerebral haemorrhage
			Cerebral haemorrhage foetal
			Cerebral haemorrhage neonatal
			Cerebral infarction
			Cerebral infarction foetal
			Cerebral ischaemia
			Cerebral microembolism
			Cerebral microhaemorrhage
			Cerebral revascularisation
			Cerebral septic infarct
			Cerebral small vessel ischaemic disease
			Cerebral thrombosis
			Cerebral vascular occlusion
			Cerebral vasoconstriction
			Cerebral venous thrombosis
			Cerebrovascular accident
			Cerebrovascular disorder
			Cerebrovascular insufficiency
			Cerebrovascular stenosis
			Delayed ischaemic neurological deficit
			Embolic cerebral infarction
			Embolic stroke
			Epidural haemorrhage
			Extra-axial haemorrhage
			Extradural haematoma
			Extracerebral cerebral haematoma

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)		Haemorrhage intracranial Haemorrhagic cerebral infarction Haemorrhagic stroke Haemorrhagic transformation stroke Hypoxic-ischaemic encephalopathy Inner ear infarction Intracerebral haematoma evacuation Intracranial haematoma Intracranial tumour haemorrhage Intraventricular haemorrhage Intraventricular haemorrhage neonatal Ischaemic cerebral infarction Ischaemic stroke Lacunar infarction Lacunar stroke Lateral medullary syndrome Meningorrhagia Migrainous infarction Millard-Gubler syndrome Moyamoya disease Perinatal stroke Periventricular haemorrhage neonatal Pituitary haemorrhage Post cardiac arrest syndrome Post procedural stroke Precerebral arteriosclerosis Precerebral artery occlusion Putamen haemorrhage Reversible cerebral vasoconstriction syndrome Reversible ischaemic neurological deficit Ruptured cerebral aneurysm Spinal artery embolism Spinal artery thrombosis Spinal cord haematoma Spinal cord haemorrhage Spinal cord infarction Spinal cord ischaemia Spinal epidural haematoma Spinal epidural haemorrhage Spinal subarachnoid haemorrhage Spinal subdural haematoma Spinal subdural haemorrhage Stroke in evolution Subarachnoid haematoma

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)		Subarachnoid haemorrhage Subarachnoid haemorrhage neonatal Subclavian steal syndrome Subdural haematoma Subdural haematoma evacuation Subdural haemorrhage Subdural haemorrhage neonatal Thalamic infarction Thalamus haemorrhage Thrombotic cerebral infarction Thrombotic stroke Transient ischaemic attack Vascular encephalopathy Vascular stent occlusion Vascular stent stenosis Vertebral artery occlusion Vertebral artery perforation Vertebral artery stenosis Vertebral artery thrombosis Vertebrobasilar insufficiency
	Stroke ischaemic (SMQ - narrow)		Amaurosis fugax Basal ganglia infarction Basal ganglia stroke Basilar artery occlusion Basilar artery stenosis Basilar artery thrombosis Brachiocephalic arteriosclerosis Brachiocephalic artery occlusion Brachiocephalic artery stenosis Brain hypoxia Brain stem embolism Brain stem infarction Brain stem ischaemia Brain stem stroke Brain stem thrombosis Brain stent insertion CADASIL CARASIL syndrome Capsular warning syndrome Carotid angioplasty Carotid arterial embolus

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke ischaemic (SMQ - narrow)		Carotid arteriosclerosis
			Carotid artery bypass
			Carotid artery disease
			Carotid artery insufficiency
			Carotid artery occlusion
			Carotid artery restenosis
			Carotid artery stenosis
			Carotid artery stent insertion
			Carotid artery stent removal
			Carotid artery thrombosis
			Carotid endarterectomy
			Carotid revascularisation
			Cerebellar artery occlusion
			Cerebellar artery thrombosis
			Cerebellar embolism
			Cerebellar infarction
			Cerebellar ischaemia
			Cerebellar stroke
			Cerebral arteriosclerosis
			Cerebral artery embolism
			Cerebral artery occlusion
			Cerebral artery restenosis
			Cerebral artery stenosis
			Cerebral artery thrombosis
			Cerebral gas embolism
			Cerebral infarction
			Cerebral infarction foetal
			Cerebral ischaemia
			Cerebral microembolism
			Cerebral revascularisation
			Cerebral septic infarct
			Cerebral small vessel ischaemic disease
			Cerebral thrombosis
			Cerebral vascular occlusion
			Cerebral vasoconstriction
			Cerebral venous thrombosis
			Cerebrovascular accident
			Cerebrovascular disorder
			Cerebrovascular insufficiency
			Cerebrovascular stenosis
			Delayed ischaemic neurological deficit
			Embolic cerebral infarction
			Embolic stroke
			Hypoxic-ischaemic encephalopathy

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke ischaemic (SMQ - narrow)		Inner ear infarction
			Ischaemic cerebral infarction Ischaemic stroke Lacunar infarction Lacunar stroke Lateral medullary syndrome Migrainous infarction Millard-Gubler syndrome Moyamoya disease Perinatal stroke Post cardiac arrest syndrome Post procedural stroke Precerebral arteriosclerosis Precerebral artery occlusion Reversible cerebral vasoconstriction syndrome Reversible ischaemic neurological deficit Spinal artery embolism Spinal artery thrombosis Spinal cord infarction Spinal cord ischaemia Stroke in evolution Subclavian steal syndrome Thalamic infarction Thrombotic cerebral infarction Thrombotic stroke Transient ischaemic attack Vascular encephalopathy Vascular stent occlusion Vascular stent stenosis Vertebral artery occlusion Vertebral artery stenosis Vertebral artery thrombosis Vertebrobasilar insufficiency
	Venous thromboembolism (SMQ - narrow)		Axillary vein thrombosis Brachiocephalic vein occlusion Brachiocephalic vein thrombosis Budd-Chiari syndrome Catheterisation venous Cavernous sinus thrombosis Central venous catheterisation Cerebral venous thrombosis

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Venous thromboembolism (SMQ - narrow)		Compression garment application Deep vein thrombosis Deep vein thrombosis postoperative Embolism venous Hepatic vein embolism Hepatic vein occlusion Hepatic vein thrombosis Homans' sign positive Iliac vein occlusion Inferior vena cava syndrome Inferior vena caval occlusion Intracranial venous sinus thrombosis Jugular vein occlusion Jugular vein thrombosis Mahler sign May-Thurner syndrome Mesenteric vein thrombosis Mesenteric venous occlusion Obstetrical pulmonary embolism Obstructive shock Ophthalmic vein thrombosis Ovarian vein thrombosis Paget-Schroetter syndrome Pelvic venous thrombosis Penile vein thrombosis Phlebectomy Portal vein cavernous transformation Portal vein occlusion Portal vein thrombosis Portosplenomesenteric venous thrombosis Post procedural pulmonary embolism Post thrombotic syndrome Postoperative thrombosis Postpartum venous thrombosis Pulmonary embolism Pulmonary infarction Pulmonary microemboli Pulmonary thrombosis Pulmonary vein occlusion Pulmonary veno-occlusive disease Pulmonary venous thrombosis Renal vein embolism Renal vein occlusion Renal vein thrombosis

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Venous thromboembolism (SMQ - narrow)		Retinal vein occlusion
			Retinal vein thrombosis SI QIII TIII pattern Splenic vein occlusion Splenic vein thrombosis Subclavian vein occlusion Subclavian vein thrombosis Superior sagittal sinus thrombosis Superior vena cava occlusion Superior vena cava syndrome Thrombophlebitis Thrombophlebitis migrans Thrombophlebitis neonatal Thrombophlebitis superficial Thrombosed varicose vein Thrombosis corpora cavernosa Transverse sinus thrombosis Vena cava embolism Vena cava filter insertion Vena cava filter removal Vena cava thrombosis Venogram abnormal Venooclusive disease Venooclusive liver disease Venous angioplasty Venous occlusion Venous operation Venous recanalisation Venous repair Venous stent insertion Venous thrombosis Venous thrombosis in pregnancy Venous thrombosis limb Venous thrombosis neonatal Visceral venous thrombosis
Cutaneous	Pruritus (Single MedDRA PT)		Pruritus
	Rash (BicMQ - narrow)		Exfoliative rash Heliotrope rash

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cutaneous	Rash (BicMQ - narrow)		Mucocutaneous rash Rash Rash erythematous Rash follicular Rash generalised Rash macular Rash maculo-papular Rash maculovesicular Rash morbilliform Rash neonatal Rash papular Rash papulosquamous Rash pruritic Rash pustular Rash rubelliform Rash scarlatiniform Rash vesicular Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema Vascular access site bruising
	Severe skin reactions (SMQ - narrow)		Acute generalised exanthematous pustulosis Cutaneous vasculitis Dermatitis bullous Dermatitis exfoliative Dermatitis exfoliative generalised Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms Epidermal necrosis Erythema multiforme Exfoliative rash Oculomucocutaneous syndrome Skin necrosis Stevens-Johnson syndrome Toxic epidermal necrolysis Toxic skin eruption
Gastrointestinal	Abdominal pain (MedDRA HLT)		Abdominal migraine Abdominal pain Abdominal pain lower Abdominal pain upper Abdominal rebound tenderness

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Gastrointestinal	Abdominal pain (MedDRA HLT)		Abdominal rigidity
			Abdominal tenderness Gastrointestinal pain Infantile colic Oesophageal pain
			Diarrhoea
	Diarrhoea (Single MedDRA PT)		Diarrhoea
	Gastrointestinal perforation (SMQ - narrow)		Abdominal abscess
			Abdominal hernia perforation Abdominal wall abscess Abscess intestinal Acquired tracheo-oesophageal fistula Anal abscess Anal fistula Anal fistula excision Anal fistula infection Anastomotic ulcer perforation Anovulvar fistula Aorto-oesophageal fistula Aortoenteric fistula Appendiceal abscess Appendicitis perforated Arterioenteric fistula Atrio-oesophageal fistula Chemical peritonitis Colon fistula repair Colonic abscess Colonic fistula Diverticular fistula Diverticular perforation Douglas' abscess Duodenal perforation Duodenal ulcer perforation Duodenal ulcer perforation, obstructive Duodenal ulcer repair Enterocolonic fistula Enterocutaneous fistula Enterovesical fistula

MedDRA version used for reporting: 21.1

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Gastrointestinal	Gastrointestinal perforation (SMQ - narrow)		Fistula of small intestine Gastric fistula Gastric fistula repair Gastric perforation Gastric ulcer perforation Gastric ulcer perforation, obstructive Gastrointestinal anastomotic leak Gastrointestinal fistula Gastrointestinal fistula repair Gastrointestinal perforation Gastrointestinal ulcer perforation Gastropleural fistula Gastrosplenic fistula Ileal perforation Ileal ulcer perforation Inguinal hernia perforation Intestinal fistula Intestinal fistula infection Intestinal fistula repair Intestinal perforation Intestinal ulcer perforation Jejunal perforation Jejunal ulcer perforation Large intestinal ulcer perforation Large intestine perforation Lower gastrointestinal perforation Mesenteric abscess Neonatal intestinal perforation Oesophageal fistula Oesophageal fistula repair Oesophageal perforation Oesophageal rupture Oesophageal ulcer perforation Oesophagobronchial fistula Oesophagopleural fistula Pancreatic fistula Pancreatic fistula repair Paraesophageal abscess Peptic ulcer perforation Peptic ulcer perforation, obstructive Perforated peptic ulcer oversewing Perforated ulcer Perineal abscess

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Gastrointestinal	Gastrointestinal perforation (SMQ - narrow)		Perirectal abscess
			Peritoneal abscess Peritoneocutaneous fistula Peritonitis Peritonitis bacterial Procedural intestinal perforation Rectal abscess Rectal fistula repair Rectal perforation Rectoprostatic fistula Rectourethral fistula Retroperitoneal abscess Small intestinal perforation Small intestinal ulcer perforation Umbilical hernia perforation Upper gastrointestinal perforation
	Nausea (Single MedDRA PT)		Nausea
	Pancreatitis (SMQ - narrow)		Cullen's sign Grey Turner's sign Haemorrhagic necrotic pancreatitis Hereditary pancreatitis Ischaemic pancreatitis Oedematous pancreatitis Pancreatic abscess Pancreatic haemorrhage Pancreatic necrosis Pancreatic phlegmon Pancreatic pseudoaneurysm Pancreatic pseudocyst Pancreatic pseudocyst drainage Pancreatitis Pancreatitis acute Pancreatitis haemorrhagic Pancreatitis necrotising Pancreatitis relapsing Pancreatorenal syndrome

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Gastrointestinal	Vomiting (Single MedDRA PT)		Vomiting
Hepatobiliary	Drug-induced liver injury (DILI) (Single MedDRA PT)		Drug-induced liver injury
	Hepatic disorders combined	Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ - narrow)	Bilirubin excretion disorder Cholaemia Cholestasis Cholestatic liver injury Cholestatic pruritus Drug-induced liver injury Hepatitis cholestatic Hyperbilirubinaemia Icterus index increased Jaundice Jaundice cholestatic Jaundice hepatocellular Mixed liver injury Ocular icterus Parenteral nutrition associated liver disease
		Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ - narrow)	Acquired antithrombin III deficiency Acquired hepatocerebral degeneration Acquired protein S deficiency Acute graft versus host disease in liver Acute hepatic failure Acute on chronic liver failure Acute yellow liver atrophy Alanine aminotransferase abnormal Alanine aminotransferase increased Allergic hepatitis Alloimmune hepatitis Ammonia abnormal Ammonia increased Anti factor X activity abnormal

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic disorders combined	Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ - narrow)	Anti factor X activity decreased Anti factor X activity increased Antithrombin III decreased Ascites Aspartate aminotransferase abnormal Aspartate aminotransferase increased Asterixis Autoimmune hepatitis Bacterascites Benign hepatic neoplasm Benign hepatobiliary neoplasm Bile output abnormal Bile output decreased Biliary ascites Biliary cirrhosis Biliary fibrosis Bilirubin conjugated abnormal Bilirubin conjugated increased Bilirubin excretion disorder Bilirubin urine present Biopsy liver abnormal Blood bilirubin abnormal Blood bilirubin increased Blood bilirubin unconjugated increased Blood fibrinogen abnormal Blood fibrinogen decreased Blood thrombin abnormal Blood thrombin decreased Blood thromboplastin abnormal Blood thromboplastin decreased Bromsulphthalein test abnormal Child-Pugh-Turcotte score abnormal Child-Pugh-Turcotte score increased Cholaemia Cholangiosarcoma Cholestasis Cholestatic liver injury Cholestatic pruritus Chronic graft versus host disease in liver Chronic hepatic failure Chronic hepatitis Coagulation factor IX level abnormal

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic disorders combined	Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ - narrow)	Coagulation factor IX level decreased
			Coagulation factor V level abnormal
			Coagulation factor V level decreased
			Coagulation factor VII level abnormal
			Coagulation factor VII level decreased
			Coagulation factor X level abnormal
			Coagulation factor X level decreased
			Coagulation factor decreased
			Coma hepatic
			Computerised tomogram liver
			Computerised tomogram liver abnormal
			Cryptogenic cirrhosis
			Diabetic hepatopathy
			Drug-induced liver injury
			Duodenal varices
			Focal nodular hyperplasia
			Poetor hepaticus
			Galactose elimination capacity test abnormal
			Galactose elimination capacity test decreased
			Gallbladder varices
			Gamma-glutamyltransferase abnormal
			Gamma-glutamyltransferase increased
			Gastric variceal injection
			Gastric variceal ligation
			Gastric varices
			Gastric varices haemorrhage
			Graft versus host disease in liver
			Guanase increased
			Haemangioma of liver
			Haemorrhagic hepatic cyst
			Hepaplastin abnormal
Hepaplastin decreased			
Hepatectomy			
Hepatic adenoma			
Hepatic angiosarcoma			
Hepatic artery flow decreased			
Hepatic atrophy			
Hepatic calcification			
Hepatic cancer			
Hepatic cancer metastatic			
Hepatic cancer recurrent			
Hepatic cancer stage I			

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic disorders combined	Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ - narrow)	Hepatic cancer stage II
			Hepatic cancer stage III
			Hepatic cancer stage IV
			Hepatic cirrhosis
			Hepatic congestion
			Hepatic cyst
			Hepatic cyst ruptured
			Hepatic encephalopathy
			Hepatic encephalopathy prophylaxis
			Hepatic enzyme abnormal
			Hepatic enzyme decreased
			Hepatic enzyme increased
			Hepatic failure
			Hepatic fibrosis
			Hepatic function abnormal
			Hepatic haemangioma rupture
			Hepatic hamartoma
			Hepatic hydrothorax
			Hepatic hypertrophy
			Hepatic infiltration eosinophilic
			Hepatic lesion
			Hepatic mass
			Hepatic necrosis
			Hepatic neoplasm
			Hepatic pain
			Hepatic sequestration
			Hepatic steato-fibrosis
			Hepatic steatosis
			Hepatic vascular resistance increased
			Hepatitis
			Hepatitis acute
			Hepatitis cholestatic
Hepatitis chronic active			
Hepatitis chronic persistent			
Hepatitis fulminant			
Hepatitis toxic			
Hepatobiliary cancer			
Hepatobiliary cancer in situ			
Hepatobiliary cyst			
Hepatobiliary disease			
Hepatobiliary neoplasm			
Hepatobiliary scan abnormal			

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic disorders combined	Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ - narrow)	Hepatoblastoma
			Hepatoblastoma recurrent
			Hepatocellular carcinoma
			Hepatocellular foamy cell syndrome
			Hepatocellular injury
			Hepatomegaly
			Hepatopulmonary syndrome
			Hepatorenal failure
			Hepatorenal syndrome
			Hepatosplenomegaly
			Hepatotoxicity
			Hyperammonaemia
			Hyperbilirubinaemia
			Hypercholia
			Hyperfibrinolysis
			Hypertransaminasaemia
			Hypocoagulable state
			Hypofibrinogenaemia
			Hypoprothrombinaemia
			Hypothrombinaemia
			Hypothromboplastinaemia
			Icterus index increased
			Immune-mediated hepatitis
			International normalised ratio abnormal
			International normalised ratio increased
			Intestinal varices
			Intestinal varices haemorrhage
			Ischaemic hepatitis
			Jaundice
			Jaundice cholestatic
			Jaundice hepatocellular
			Kayser-Fleischer ring
			Liver and small intestine transplant
Liver carcinoma ruptured			
Liver dialysis			
Liver disorder			
Liver function test abnormal			
Liver function test decreased			
Liver function test increased			
Liver induration			
Liver injury			
Liver operation			

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic disorders combined	Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ - narrow)	Liver palpable
			Liver scan abnormal
			Liver tenderness
			Liver transplant
			Lupoid hepatic cirrhosis
			Lupus hepatitis
			Minimal hepatic encephalopathy
			Mitochondrial aspartate aminotransferase increased
			Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma
			Mixed liver injury
			Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine
			Nodular regenerative hyperplasia
			Non-alcoholic fatty liver
			Non-alcoholic steatohepatitis
			Non-cirrhotic portal hypertension
			Nuclear magnetic resonance imaging liver abnormal
			Ocular icterus
			Oedema due to hepatic disease
			Oesophageal varices haemorrhage
			Parenteral nutrition associated liver disease
			Perihepatic discomfort
			Peripancreatic varices
			Portal fibrosis
			Portal hypertension
			Portal hypertensive colopathy
			Portal hypertensive enteropathy
			Portal hypertensive gastropathy
			Portal vein cavernous transformation
			Portal vein dilatation
			Portopulmonary hypertension
			Primary biliary cholangitis
			Protein C decreased
			Protein S abnormal
Protein S decreased			
Prothrombin level abnormal			
Prothrombin level decreased			
Prothrombin time abnormal			
Prothrombin time prolonged			
Prothrombin time ratio abnormal			
Prothrombin time ratio increased			
Radiation hepatitis			
Regenerative siderotic hepatic nodule			

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic disorders combined	Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ - narrow)	Renal and liver transplant Retrograde portal vein flow Reye's syndrome Reynold's syndrome Splenic varices Splenic varices haemorrhage Steatohepatitis Subacute hepatic failure Thrombin time abnormal Thrombin time prolonged Total bile acids increased Transaminases abnormal Transaminases increased Ultrasound liver abnormal Urine bilirubin increased Varices oesophageal Varicose veins of abdominal wall White nipple sign X-ray hepatobiliary abnormal
		Hepatitis, non-infectious (SMQ - narrow)	Acute graft versus host disease in liver Allergic hepatitis Alloimmune hepatitis Autoimmune hepatitis Chronic graft versus host disease in liver Chronic hepatitis Graft versus host disease in liver Hepatitis Hepatitis acute Hepatitis cholestatic Hepatitis chronic active Hepatitis chronic persistent Hepatitis fulminant Hepatitis toxic Immune-mediated hepatitis Ischaemic hepatitis Lupus hepatitis Non-alcoholic steatohepatitis Radiation hepatitis Steatohepatitis

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic disorders combined	Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ - broad)	5'nucleotidase increased Alanine aminotransferase abnormal Alanine aminotransferase increased Ammonia abnormal Ammonia increased Ascites Aspartate aminotransferase abnormal Aspartate aminotransferase increased Bacterascites Bile output abnormal Bile output decreased Biliary ascites Bilirubin conjugated abnormal Bilirubin conjugated increased Bilirubin urine present Biopsy liver abnormal Blood alkaline phosphatase abnormal Blood alkaline phosphatase increased Blood bilirubin abnormal Blood bilirubin increased Blood bilirubin unconjugated increased Blood cholinesterase abnormal Blood cholinesterase decreased Bromosulphthalein test abnormal Child-Pugh-Turcotte score abnormal Child-Pugh-Turcotte score increased Computerised tomogram liver Computerised tomogram liver abnormal Deficiency of bile secretion Foetor hepaticus Galactose elimination capacity test abnormal Galactose elimination capacity test decreased Gamma-glutamyltransferase abnormal Gamma-glutamyltransferase increased Glutamate dehydrogenase increased Glycocholic acid increased Guanase increased Haemorrhagic ascites Hepaplastin abnormal Hepaplastin decreased Hepatic artery flow decreased Hepatic congestion

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic disorders combined	Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ - broad)	Hepatic enzyme abnormal Hepatic enzyme decreased Hepatic enzyme increased Hepatic fibrosis marker abnormal Hepatic fibrosis marker increased Hepatic function abnormal Hepatic hydrothorax Hepatic hypertrophy Hepatic lymphocytic infiltration Hepatic mass Hepatic pain Hepatic sequestration Hepatic vascular resistance increased Hepatobiliary scan abnormal Hepatomegaly Hepatosplenomegaly Hyperammonaemia Hyperbilirubinaemia Hypercholia Hypertransaminaemia Hypoalbuminaemia Kayser-Fleischer ring Leucine aminopeptidase increased Liver function test abnormal Liver function test decreased Liver function test increased Liver induration Liver iron concentration abnormal Liver iron concentration increased Liver palpable Liver scan abnormal Liver tenderness Mitochondrial aspartate aminotransferase increased Model for end stage liver disease score abnormal Model for end stage liver disease score increased Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine Nuclear magnetic resonance imaging liver abnormal Oedema due to hepatic disease Perihepatic discomfort Periportal oedema Peritoneal fluid protein abnormal Peritoneal fluid protein decreased

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic disorders combined	Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ - broad)	Peritoneal fluid protein increased Pneumobilia Portal vein flow decreased Portal vein pressure increased Retinol binding protein decreased Retrograde portal vein flow Total bile acids increased Transaminases abnormal Transaminases increased Ultrasound liver abnormal Urine bilirubin increased Urobilinogen urine decreased Urobilinogen urine increased White nipple sign X-ray hepatobiliary abnormal
	Hepatic failure (SMQ - narrow)		Acquired hepatocerebral degeneration Acute hepatic failure Acute on chronic liver failure Acute yellow liver atrophy Ascites Asterixis Bacterascites Biliary cirrhosis Biliary fibrosis Cholestatic liver injury Chronic hepatic failure Coma hepatic Cryptogenic cirrhosis Diabetic hepatopathy Drug-induced liver injury Duodenal varices Gallbladder varices Gastric variceal injection Gastric variceal ligation Gastric varices Gastric varices haemorrhage Hepatectomy Hepatic atrophy Hepatic calcification

MedDRA version used for reporting: 21.1

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic failure (SMQ - narrow)		Hepatic cirrhosis Hepatic encephalopathy Hepatic encephalopathy prophylaxis Hepatic failure Hepatic fibrosis Hepatic hydrothorax Hepatic infiltration eosinophilic Hepatic lesion Hepatic necrosis Hepatic steato-fibrosis Hepatic steatosis Hepatitis fulminant Hepatobiliary disease Hepatocellular foamy cell syndrome Hepatocellular injury Hepatopulmonary syndrome Hepatorenal failure Hepatorenal syndrome Hepatotoxicity Intestinal varices Intestinal varices haemorrhage Liver and small intestine transplant Liver dialysis Liver disorder Liver injury Liver operation Liver transplant Lupoid hepatic cirrhosis Minimal hepatic encephalopathy Mixed liver injury Nodular regenerative hyperplasia Non-alcoholic fatty liver Non-alcoholic steatohepatitis Non-cirrhotic portal hypertension Oedema due to hepatic disease Oesophageal varices haemorrhage Peripancreatic varices Portal fibrosis Portal hypertension Portal hypertensive colopathy Portal hypertensive enteropathy Portal hypertensive gastropathy Portal vein cavernous transformation Portal vein dilatation

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic failure (SMQ - narrow)		Portopulmonary hypertension
			Primary biliary cholangitis
			Regenerative siderotic hepatic nodule
			Renal and liver transplant
			Retrograde portal vein flow
			Reye's syndrome
			Reynold's syndrome
			Splenic varices
			Splenic varices haemorrhage
			Steatohepatitis
			Subacute hepatic failure
			Varices oesophageal
			Varicose veins of abdominal wall
	White nipple sign		
Liver laboratories	Alanine aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)		Alanine aminotransferase abnormal
			Alanine aminotransferase increased
	Aspartate aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)		Aspartate aminotransferase abnormal
			Aspartate aminotransferase increased
	Blood alkaline phosphatase increased (Group of MedDRA PTs)		Blood alkaline phosphatase abnormal
			Blood alkaline phosphatase increased
	Gamma-glutamyltransferase increased (Group of MedDRA PTs)		Gamma-glutamyltransferase abnormal
			Gamma-glutamyltransferase increased
	Hepatic enzyme increased (Group of MedDRA PTs)		Alanine aminotransferase abnormal

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Liver laboratories	Hepatic enzyme increased (Group of MedDRA PTs)		Alanine aminotransferase increased Aspartate aminotransferase abnormal Aspartate aminotransferase increased Blood alkaline phosphatase abnormal Blood alkaline phosphatase increased Gamma-glutamyltransferase abnormal Gamma-glutamyltransferase increased Hepatic enzyme abnormal Hepatic enzyme increased Hepatic function abnormal Hypertransaminasaemia Liver function test abnormal Transaminases abnormal Transaminases increased
	Hyperbilirubinaemia (Group of MedDRA PTs)		Bilirubin conjugated abnormal Bilirubin conjugated increased Blood bilirubin abnormal Blood bilirubin increased Blood bilirubin unconjugated increased Hyperbilirubinaemia Icterus index increased Jaundice Jaundice hepatocellular
Metabolic	Decreased appetite (Single MedDRA PT)		Decreased appetite
	Weight decreased (Group of MedDRA PTs)		Abnormal loss of weight Weight decreased
Psychiatric	Depression (SMQ - narrow)		Activation syndrome Adjustment disorder with depressed mood Adjustment disorder with mixed anxiety and depressed mood Agitated depression Anhedonia

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Psychiatric	Depression (SMQ - narrow)		Antidepressant therapy Childhood depression Decreased interest Depressed mood Depression Depression postoperative Depressive symptom Dysphoria Electroconvulsive therapy Feeling guilty Feeling of despair Feelings of worthlessness Helplessness Major depression Menopausal depression Mixed anxiety and depressive disorder Perinatal depression Persistent depressive disorder Post stroke depression Postictal depression
		Suicide (SMQ - narrow)	Assisted suicide Columbia suicide severity rating scale abnormal Completed suicide Depression suicidal Intentional overdose Intentional self-injury Poisoning deliberate Self-injurious ideation Suicidal behaviour Suicidal ideation Suicide attempt Suicide threat Suspected suicide attempt
Renal	Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)		Acquired cystic kidney disease Acute phosphate nephropathy Albumin urine present Albuminuria Aluminium overload

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Renal	Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)		Artificial kidney device user Autoimmune nephritis Azotaemia Biopsy kidney abnormal Blood 1,25-dihydroxycholecalciferol decreased Blood bicarbonate abnormal Blood bicarbonate decreased Blood calcium abnormal Blood calcium decreased Blood creatinine abnormal Blood creatinine increased Blood erythropoietin abnormal Blood erythropoietin decreased Blood parathyroid hormone abnormal Blood parathyroid hormone increased Blood phosphorus abnormal Blood phosphorus increased Blood potassium abnormal Blood potassium increased Blood sodium abnormal Blood sodium decreased Blood urea abnormal Blood urea increased Bloody peritoneal effluent Bone cyst C1q nephropathy C3 glomerulopathy Calcification of muscle Calciphylaxis Chronic allograft nephropathy Chronic kidney disease Chronic kidney disease-mineral and bone disorder Coma uraemic Creatinine renal clearance abnormal Creatinine renal clearance decreased Destructive spondyloarthropathy Diabetic end stage renal disease Diabetic nephropathy Dialysis Dialysis amyloidosis Dialysis device insertion Dialysis disequilibrium syndrome Dialysis membrane reaction

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Renal	Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)		Dialysis related complication Diffuse mesangial sclerosis Effective peritoneal surface area increased Encephalopathy End stage renal disease Eosinophils urine present Extensive interdialytic weight gain Fibrillary glomerulonephritis Focal segmental glomerulosclerosis Glomerular filtration rate abnormal Glomerular filtration rate decreased Glomerulonephritis Glomerulonephritis chronic Glomerulonephritis membranoproliferative Glomerulonephritis membranous Glomerulonephritis minimal lesion Glomerulonephritis proliferative Glomerulonephritis rapidly progressive Glomerulonephropathy Glomerulosclerosis Goodpasture's syndrome HIV associated nephropathy Haemodialysis Haemodialysis complication Haemodialysis-induced symptom Haemofiltration Haemolytic uraemic syndrome Haemorrhagic diathesis Haemorrhagic fever with renal syndrome Hepatitis virus-associated nephropathy Hepatorenal failure High turnover osteopathy Hypercalcaemic nephropathy Hypercreatininaemia Hyperkalaemia Hyperparathyroidism Hyperparathyroidism secondary Hyperphosphataemia Hypertensive nephropathy Hypervolaemia Hypoalbuminaemia Hypocalcaemia Hyponatraemia

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Renal	Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)		IgA nephropathy
			IgM nephropathy
			Immunotactoid glomerulonephritis
			Inadequate haemodialysis
			Interacapillary glomerulosclerosis
			Intradialytic parenteral nutrition
			Inulin renal clearance decreased
			Ischaemic nephropathy
			Kidney fibrosis
			Kidney small
			Leukocyturia
			Low turnover osteopathy
			Lupus nephritis
			Mesangioproliferative glomerulonephritis
			Metabolic acidosis
			Metabolic nephropathy
			Microalbuminuria
			Nephritic syndrome
			Nephrogenic anaemia
			Nephrogenic systemic fibrosis
			Nephropathy
			Nephropathy toxic
			Nephrosclerosis
			Nephrotic syndrome
			Normochromic anaemia
			Normochromic normocytic anaemia
			Normocytic anaemia
			Obstructive nephropathy
			Oedema due to renal disease
			Osteomalacia
			Paraneoplastic glomerulonephritis
			Paraneoplastic nephrotic syndrome
			Parathyroid gland enlargement
	Pericarditis		
	Pericarditis uraemic		
	Peritoneal cloudy effluent		
	Peritoneal dialysis		
	Peritoneal dialysis complication		
	Peritoneal effluent abnormal		
	Peritoneal effluent erythrocyte count increased		
	Peritoneal effluent leukocyte count increased		
	Peritoneal equilibration test abnormal		
	Peritoneal fluid analysis abnormal		

MedDRA version used for reporting: 21.1

t1f\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Renal	Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)		Peritoneal fluid protein abnormal Peritoneal fluid protein increased Peritoneal permeability increased Pigment nephropathy Polyomavirus-associated nephropathy Potassium wasting nephropathy Protein urine present Proteinuria Red blood cells urine positive Reflux nephropathy Renal amyloidosis Renal and liver transplant Renal and pancreas transplant Renal atrophy Renal failure Renal papillary necrosis Renal replacement therapy Renal rickets Renal transplant Renal tubular atrophy Secondary hypertension Tubulointerstitial nephritis Ultrafiltration failure Ultrasound kidney abnormal Uraemia odour Uraemic acidosis Uraemic encephalopathy Uraemic gastropathy Uraemic myopathy Uraemic neuropathy Uraemic pruritus Urate nephropathy Urea renal clearance decreased Uridrosis Urinary casts present Urine albumin/creatinine ratio abnormal Urine albumin/creatinine ratio increased Urine output decreased Urine protein/creatinine ratio abnormal Urine protein/creatinine ratio increased Vascular calcification White blood cells urine positive

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Renal	Glomerulonephritis (narrow) (MedDRA HLT)		C1q nephropathy
			C3 glomerulopathy Chronic autoimmune glomerulonephritis Fibrillary glomerulonephritis Focal segmental glomerulosclerosis Glomerulonephritis Glomerulonephritis acute Glomerulonephritis chronic Glomerulonephritis membranoproliferative Glomerulonephritis membranous Glomerulonephritis minimal lesion Glomerulonephritis proliferative Glomerulonephritis rapidly progressive Goodpasture's syndrome Henoch-Schonlein purpura nephritis IgA nephropathy IgM nephropathy Immunotactoid glomerulonephritis Mesangioproliferative glomerulonephritis Nephritic syndrome Nephritis allergic Nephrotic syndrome Paraneoplastic glomerulonephritis Paraneoplastic nephrotic syndrome Post infection glomerulonephritis Post streptococcal glomerulonephritis Pulmonary renal syndrome
	Proteinuria (SMQ - narrow)		Albumin globulin ratio increased Albumin urine present Albuminuria Bence Jones protein urine present Bence Jones proteinuria Beta 2 microglobulin urine increased Globulinuria Microalbuminuria Myoglobinuria Orthostatic proteinuria Protein urine Protein urine present Proteinuria Urine albumin/creatinine ratio increased

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Renal	Proteinuria (SMQ - narrow)		Urine protein/creatinine ratio abnormal
			Urine protein/creatinine ratio increased
	Renal failure (SMQ - narrow)		Acute kidney injury
			Acute phosphate nephropathy
			Anuria
			Azotaemia
			Continuous haemodiafiltration
			Dialysis
			Foetal renal impairment
			Haemodialysis
			Haemofiltration
			Neonatal anuria
			Nephropathy toxic
			Oliguria
			Peritoneal dialysis
			Prerenal failure
			Renal failure
			Renal failure neonatal
			Renal impairment
			Renal impairment neonatal
	Urinary tract infection (BicMQ - broad)		Acute focal bacterial nephritis
			Adenoviral haemorrhagic cystitis
			Asymptomatic bacteriuria
			Bacterial pyelonephritis
			Bacterial ureteritis
			Bacterial urethritis
			Bacteriuria
			Bacteriuria in pregnancy
			Bladder candidiasis
			Bladder discomfort
			Bladder diverticulitis
			Bladder irritation
			Bladder pain
			Bladder spasm
			Blood urine present
			Candida urethritis
			Candiduria
			Cells in urine

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Renal	Urinary tract infection (BicMQ - broad)		Costovertebral angle tenderness Culture urine positive Cylindruria Cystitis Cystitis bacterial Cystitis erosive Cystitis escherichia Cystitis gonococcal Cystitis haemorrhagic Cystitis helminthic Cystitis klebsiella Cystitis pseudomonal Cystitis viral Cystitis-like symptom Cytomegalovirus nephritis Cytomegalovirus urinary tract infection Dysuria Emphysematous cystitis Emphysematous pyelonephritis Enuresis Escherichia pyelonephritis Escherichia urinary tract infection Flank pain Fungal cystitis Fungal urethritis Funguria Genitourinary chlamydia infection Genitourinary tract gonococcal infection Genitourinary tract infection Gonococcal infection HIV associated nephropathy Haematuria Haemorrhage urinary tract Kidney infection Leukocyturia Lower urinary tract symptoms Micturition disorder Micturition urgency Nephritis Nitrite urine present Nitrituria Pelvic discomfort Pelvic pain Perinephric abscess

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Renal	Urinary tract infection (BICMQ - broad)		Perinephritis Pollakiuria Polyomavirus-associated nephropathy Pyelitis Pyelocystitis Pyelonephritis Pyelonephritis acute Pyelonephritis chronic Pyelonephritis fungal Pyelonephritis mycoplasmal Pyelonephritis viral Pyonephrosis Pyuria Renal abscess Renal cyst infection Renal echinococcosis Renal graft infection Renal pain Renal syphilis Renal tuberculosis Strangury Streptococcal urinary tract infection Terminal dribbling Tuberculosis bladder Tuberculosis of genitourinary system Tuberculosis ureter Urachal abscess Ureter abscess Ureteritis Urethral abscess Urethral carbuncle Urethral discharge Urethral pain Urethral papilloma Urethral stricture post infection Urethral syndrome Urethritis Urethritis chlamydial Urethritis gonococcal Urethritis mycoplasmal Urethritis trichomonal Urethritis ureaplasma Urinary bladder abscess Urinary casts present

MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\spe-laegrp-def.sas 05JAN2019

Listing 4.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Renal	Urinary tract infection (BICMQ - broad)		Urinary straining Urinary tract abscess Urinary tract infection Urinary tract infection bacterial Urinary tract infection enterococcal Urinary tract infection fungal Urinary tract infection neonatal Urinary tract infection pseudomonal Urinary tract infection staphylococcal Urinary tract infection viral Urinary tract inflammation Urinary tract pain Urine abnormality Urine analysis abnormal Urine leukocyte esterase positive Urine odour abnormal Urogenital infection bacterial Urogenital infection fungal Urogenital trichomoniasis Urosepsis Viral haemorrhagic cystitis Vulvovaginal inflammation White blood cells urine positive

Teil I: Gesamtpopulation

B) Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

Subgruppen ATA-Status, Geschlecht, Alter, Abstammung, Region, MMF-Therapie, SSc-Subtyp

15.2.3.1 Primary endpoint - subgroup analyses

Table 15.2.3.1.1: 1 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive										0.4908
Placebo	177	-93.5	17.3	-127.4	-59.5					
Nint 150bid	173	-63.6	18.0	-98.9	-28.3	29.86	24.91	-19.06	78.79	
Negative										
Placebo	111	-93.1	21.9	-136.2	-50.0					
Nint 150bid	114	-35.9	21.8	-78.7	6.9	57.22	30.91	-3.51	117.95	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for gender, fixed continuous effects of baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.2.3.1.2: 1 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Male										0.5935
Placebo	76	-126.8	29.0	-183.8	-69.8					
Nint 150bid	67	-68.3	30.9	-128.9	-7.6	58.55	38.99	-18.04	135.13	
Female										
Placebo	212	-82.0	16.2	-113.7	-50.2					
Nint 150bid	220	-47.4	16.2	-79.2	-15.6	34.56	22.33	-9.30	78.41	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, fixed continuous effects of baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.2.3.1.3: 1 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by age (<65/ >=65) - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
<65										0.7297
Placebo	229	-97.5	15.3	-127.6	-67.5					
Nint 150bid	224	-53.1	15.7	-83.9	-22.3	44.40	21.89	1.41	87.40	
>=65										
Placebo	59	-77.8	29.7	-136.1	-19.5					
Nint 150bid	63	-49.7	29.7	-108.1	8.6	28.07	41.90	-54.24	110.38	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms.
 Random effect was included for patient specific intercept and time.
 Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
 Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.2.3.1.4: 1 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
White										0.7251
Placebo	186	-98.1	17.2	-131.9	-64.2					
Nint 150bid	200	-52.2	16.7	-85.0	-19.5	45.84	23.76	-0.83	92.52	
Asian										
Placebo	81	-99.5	25.6	-149.8	-49.2					
Nint 150bid	62	-55.0	30.5	-114.9	4.9	44.50	39.40	-32.90	121.90	
Black or African American										
Placebo	16	-54.1	57.3	-166.7	58.6					
Nint 150bid	20	-74.4	55.7	-183.8	34.9	-20.35	79.58	-176.67	135.98	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms.

Random effect was included for patient specific intercept and time.

Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.

Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.2.3.1.5: 1 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia										0.2772
Placebo	71	-91.7	27.2	-145.1	-38.2					
Nint 150bid	59	-48.3	31.1	-109.4	12.8	43.41	40.94	-37.01	123.83	
Europe										
Placebo	126	-106.6	20.8	-147.4	-65.8					
Nint 150bid	139	-66.9	20.0	-106.1	-27.7	39.65	28.63	-16.58	95.89	
Canada and United States										
Placebo	73	-52.0	26.8	-104.7	0.8					
Nint 150bid	69	-41.7	27.8	-96.3	12.8	10.27	38.60	-65.55	86.09	
Rest of World										
Placebo	18	-176.2	53.4	-281.2	-71.2					
Nint 150bid	20	2.2	55.0	-105.8	110.2	178.43	76.51	28.12	328.74	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms.

Random effect was included for patient specific intercept and time.

Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.

Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.2.3.1.6: 1 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Yes										0.4521
Placebo	140	-66.5	19.3	-104.3	-28.7					
Nint 150bid	138	-40.2	19.8	-79.1	-1.3	26.33	27.62	-27.93	80.59	
No										
Placebo	148	-119.3	19.0	-156.5	-82.1					
Nint 150bid	149	-63.9	19.3	-101.7	-26.0	55.40	27.03	2.30	108.50	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms.

Random effect was included for patient specific intercept and time.

Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.

Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.2.3.1.7: 1 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc										0.4204
Placebo	146	-112.0	19.1	-149.5	-74.5					
Nint 150bid	153	-55.4	19.3	-93.4	-17.5	56.56	27.18	3.17	109.95	
Limited cutaneous SSc										
Placebo	142	-74.5	19.2	-112.2	-36.7					
Nint 150bid	134	-49.1	19.8	-88.1	-10.2	25.33	27.61	-28.91	79.57	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms.

Random effect was included for patient specific intercept and time.

Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.

Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

tlf\csd-tancoval-rate-subgroup.sas 20JAN2019

15.2.3.2 Key secondary endpoints - subgroup analyses

15.2.3.2.1 mRSS

Table 15.2.3.2.1.1: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	__Baseline__		__Week 52__		Change from baseline to 52 weeks				____Comparison vs Placebo____		95% confidence interval		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.1814
Placebo	175	11.55	8.95	9.49	7.38	-1.7	0.3	-2.4	-1.1					
Nint 150bid	173	12.53	9.38	10.15	7.75	-1.5	0.3	-2.2	-0.8	0.21	0.48	-0.74	1.15	
Negative														
Placebo	111	9.89	8.53	8.22	8.10	-2.4	0.4	-3.2	-1.5					
Nint 150bid	115	9.53	8.61	6.58	6.62	-3.2	0.4	-4.0	-2.3	-0.82	0.60	-1.99	0.35	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline mRSS by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

Table 15.2.3.2.1.2: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	__Baseline__		__Week 52__		Change from baseline to 52 weeks				____Comparison vs Placebo____		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Male														0.1245
Placebo	76	9.78	7.68	9.23	7.63	-1.1	0.5	-2.1	-0.1					
Nint 150bid	67	11.93	8.17	9.10	6.61	-2.3	0.5	-3.3	-1.2	-1.18	0.74	-2.63	0.28	
Female														
Placebo	210	11.32	9.17	8.92	7.71	-2.3	0.3	-2.9	-1.7					
Nint 150bid	221	11.15	9.48	8.58	7.77	-2.1	0.3	-2.7	-1.6	0.15	0.43	-0.70	1.00	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status, visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline mRSS by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

Table 15.2.3.2.1.3: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 52 by age (<65/ >=65) - Treated Set

Age (<65 / >=65)/ Treatment	Number analysed	__Baseline__		__Week 52__		Change from baseline to 52 weeks				____Comparison vs Placebo____		95% confidence		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.9488
Placebo	227	11.55	9.10	9.39	7.81	-2.1	0.3	-2.6	-1.5					
Nint 150bid	224	12.29	9.35	9.26	7.46	-2.3	0.3	-2.9	-1.7	-0.20	0.42	-1.03	0.63	
>=65														
Placebo	59	8.46	7.17	7.60	7.06	-1.6	0.6	-2.7	-0.5					
Nint 150bid	64	7.98	7.77	6.80	7.43	-1.8	0.6	-3.0	-0.7	-0.26	0.80	-1.84	1.32	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status, visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline mRSS by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

Table 15.2.3.2.1.4: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	__Baseline__		__Week 52__		Change from baseline to 52 weeks				____Comparison vs Placebo____		____95% confidence interval____		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
0.6438														
White														
Placebo	184	10.90	8.81	9.41	7.88	-1.6	0.3	-2.3	-1.0					
Nint 150bid	201	11.86	8.85	9.14	7.44	-2.2	0.3	-2.8	-1.6	-0.59	0.46	-1.49	0.32	
Asian														
Placebo	81	9.68	8.02	7.38	6.20	-2.6	0.5	-3.6	-1.7					
Nint 150bid	62	10.15	10.24	7.62	8.25	-2.4	0.6	-3.6	-1.3	0.19	0.76	-1.30	1.68	
Black or African American														
Placebo	16	16.50	10.88	13.36	11.11	-1.8	1.1	-4.0	0.4					
Nint 150bid	20	11.55	9.33	8.62	5.97	-1.6	1.1	-3.8	0.5	0.17	1.57	-2.92	3.26	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status, visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline mRSS by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

Table 15.2.3.2.1.5: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	__Baseline__		__Week 52__		Change from baseline to 52 weeks				____Comparison vs Placebo____		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
0.8703														
Asia														
Placebo	71	9.56	8.04	7.24	6.27	-2.7	0.5	-3.7	-1.6					
Nint 150bid	59	9.56	9.81	6.92	7.73	-2.6	0.6	-3.8	-1.4	0.06	0.79	-1.50	1.61	
Europe														
Placebo	125	11.31	8.90	9.66	7.70	-1.5	0.4	-2.3	-0.7					
Nint 150bid	140	11.81	9.10	9.24	7.71	-2.0	0.4	-2.7	-1.2	-0.45	0.55	-1.53	0.64	
Canada and United States														
Placebo	73	9.99	8.77	8.18	7.75	-2.4	0.5	-3.4	-1.4					
Nint 150bid	69	10.38	8.93	7.95	6.87	-2.4	0.5	-3.4	-1.3	0.06	0.75	-1.41	1.53	
Rest of World														
Placebo	17	17.53	8.94	14.94	9.42	-0.7	1.1	-2.7	1.4					
Nint 150bid	20	16.50	6.81	12.71	6.02	-1.7	1.0	-3.7	0.4	-1.01	1.47	-3.91	1.88	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status, visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline mRSS by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

Table 15.2.3.2.1.6: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														
Placebo	139	11.33	8.34	9.15	7.31	-2.5	0.4	-3.2	-1.8					0.5168
Nint 150bid	139	12.47	9.42	9.21	7.28	-2.4	0.4	-3.2	-1.7	0.04	0.53	-1.01	1.09	
No														
Placebo	147	10.51	9.24	8.87	8.03	-1.5	0.4	-2.2	-0.7					
Nint 150bid	149	10.27	8.85	8.21	7.72	-1.9	0.4	-2.6	-1.2	-0.44	0.52	-1.47	0.58	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status, visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline mRSS by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

Table 15.2.3.2.1.7: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]	
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper		
Diffuse cutaneous SSc															
Placebo	144	16.32	8.89	13.27	8.06	-1.5	0.4	-2.3	-0.7						0.9367
Nint 150bid	153	16.97	8.69	13.25	7.56	-1.6	0.4	-2.4	-0.9	-0.19	0.52	-1.22	0.84		
Limited cutaneous SSc															
Placebo	142	5.42	4.08	4.67	3.97	-2.5	0.4	-3.3	-1.7						
Nint 150bid	135	4.94	4.20	4.05	3.57	-2.7	0.4	-3.5	-1.9	-0.25	0.53	-1.29	0.80		

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status, visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline mRSS by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

15.2.3.2.2 SGRQ total score

Table 15.2.3.2.2.1: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.8071
Placebo	174	39.02	21.52	37.92	21.59	-1.5	1.1	-3.6	0.7					
Nint 150bid	170	41.76	20.49	40.07	21.22	-0.0	1.1	-2.3	2.2	1.44	1.59	-1.68	4.56	
Negative														
Placebo	109	40.01	20.05	39.58	21.37	0.1	1.4	-2.7	2.8					
Nint 150bid	112	39.19	19.64	41.32	20.67	2.1	1.4	-0.6	4.8	2.06	1.97	-1.82	5.94	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline SGRQ total score by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

Table 15.2.3.2.2.2: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	__Baseline__		__Week 52__		Change from baseline to 52 weeks				____Comparison vs Placebo____		95% confidence		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.7720
Placebo	76	41.37	18.46	41.24	21.28	0.4	1.7	-2.8	3.7					
Nint 150bid	65	41.59	17.90	40.84	20.20	1.6	1.9	-2.1	5.2	1.14	2.49	-3.74	6.02	
Female														
Placebo	207	38.68	21.77	37.51	21.53	-1.4	1.0	-3.4	0.6					
Nint 150bid	217	40.49	20.82	40.50	21.24	0.6	1.0	-1.4	2.6	1.97	1.43	-0.84	4.78	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status, visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline SGRQ total score by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

Table 15.2.3.2.2.3: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by age (<65/ >=65) - Treated Set

Age (<65 / >=65)/ Treatment	Number analysed	__Baseline__		__Week 52__		Change from baseline to 52 weeks				____Comparison vs Placebo____		95% confidence		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.0808
Placebo	225	38.98	20.68	37.51	21.43	-1.8	1.0	-3.7	0.1					
Nint 150bid	219	40.84	20.00	41.02	20.67	1.0	1.0	-0.9	3.0	2.82	1.40	0.08	5.56	
>=65														
Placebo	58	41.07	22.01	42.41	21.44	2.5	1.9	-1.2	6.2					
Nint 150bid	63	40.40	20.89	39.08	22.05	0.1	1.8	-3.5	3.7	-2.40	2.63	-7.57	2.78	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status, visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline SGRQ total score by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

Table 15.2.3.2.2.4: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	__Baseline__		__Week 52__		Change from baseline to 52 weeks				____Comparison vs Placebo____		____95% confidence interval____		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	____95% confidence interval____ Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	____95% confidence interval____ Lower	Upper	
0.9285														
White														
Placebo	182	40.66	19.85	40.68	21.36	0.0	1.1	-2.1	2.2					
Nint 150bid	196	42.00	19.54	41.79	21.13	1.4	1.1	-0.7	3.5	1.39	1.52	-1.60	4.37	
Asian														
Placebo	80	35.95	22.34	34.14	21.10	-2.4	1.6	-5.5	0.8					
Nint 150bid	61	37.84	20.20	37.72	19.96	-0.4	1.9	-4.1	3.4	2.01	2.49	-2.87	6.89	
Black or African American														
Placebo	16	38.48	23.64	35.50	22.44	-3.9	3.6	-11.0	3.1					
Nint 150bid	20	37.40	25.85	39.18	23.76	-0.7	3.6	-7.7	6.3	3.23	5.06	-6.71	13.16	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status, visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline SGRQ total score by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

Table 15.2.3.2.2.5: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]	
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper		
Asia															
Placebo	70	34.09	21.23	31.49	19.32	-3.4	1.7	-6.8	-0.0						0.7314
Nint 150bid	58	35.89	19.71	35.78	19.48	-0.5	1.9	-4.3	3.3	2.86	2.57	-2.19	7.92		
Europe															
Placebo	124	41.48	19.75	41.62	21.03	1.2	1.3	-1.3	3.8						
Nint 150bid	135	40.00	19.68	42.82	20.19	3.5	1.3	1.0	6.0	2.23	1.83	-1.36	5.82		
Canada and United States															
Placebo	71	38.90	21.73	39.10	22.72	-1.6	1.7	-5.0	1.8						
Nint 150bid	69	42.95	20.35	39.39	20.91	-2.0	1.8	-5.4	1.5	-0.35	2.46	-5.19	4.48		
Rest of World															
Placebo	18	47.77	21.28	43.63	22.81	-2.3	3.3	-8.7	4.2						
Nint 150bid	20	52.14	20.07	43.76	28.60	-3.2	3.3	-9.8	3.3	-0.97	4.66	-10.12	8.18		

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status, visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline SGRQ total score by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

Table 15.2.3.2.2.6: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score over 52 weeks by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														
Placebo	138	41.14	19.81	40.15	21.82	-0.9	1.2	-3.3	1.6					0.9222
Nint 150bid	137	43.69	20.28	43.10	21.83	0.7	1.3	-1.8	3.2	1.57	1.77	-1.91	5.04	
No														
Placebo	145	37.75	21.89	36.96	21.10	-0.9	1.2	-3.3	1.5					
Nint 150bid	145	37.95	19.71	38.15	19.88	0.9	1.2	-1.5	3.3	1.81	1.74	-1.61	5.22	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status, visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline SGRQ total score by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

Table 15.2.3.2.2.7: 1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	__Baseline__		__Week 52__		Change from baseline to 52 weeks				____Comparison vs Placebo____		95% confidence		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]	
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Lower
Diffuse cutaneous SSc															0.3872
Placebo	144	41.87	21.61	39.27	21.02	-2.2	1.2	-4.6	0.2						
Nint 150bid	149	43.17	20.46	42.15	21.73	0.6	1.2	-1.9	3.0	2.74	1.73	-0.66	6.14		
Limited cutaneous SSc															
Placebo	139	36.84	19.97	37.81	22.01	0.5	1.2	-2.0	2.9						
Nint 150bid	133	38.02	19.55	38.96	20.11	1.1	1.3	-1.4	3.6	0.60	1.76	-2.86	4.07		

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status, visit, treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of Baseline SGRQ total score by visit. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.

3.66.1 FVC

Table 66.1.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at Week 52 of >5% by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	102	35.4	288	92	31.9	0.378	0.90	(0.72 1.13)	0.86	(0.60 1.21)	-0.03	(-0.11 0.04)				
ATA status																	
Positive	177	64	36.2	173	59	34.1	0.687	0.94	(0.71 1.25)	0.91	(0.58 1.41)	-0.02	(-0.12 0.08)			0.672	
Negative	111	38	34.2	115	33	28.7	0.370	0.84	(0.57 1.23)	0.78	(0.44 1.37)	-0.06	(-0.18 0.07)				
Gender																	
Male	76	31	40.8	67	18	26.9	0.080	0.66	(0.41 1.06)	0.53	(0.26 1.07)	-0.14	(-0.29 0.01)			0.126	
Female	212	71	33.5	221	74	33.5	0.999	1.00	(0.77 1.30)	1.00	(0.67 1.50)	-0.00	(-0.09 0.09)				
Age (<65 / >=65)																	
<65	229	84	36.7	224	76	33.9	0.540	0.92	(0.72 1.19)	0.89	(0.60 1.31)	-0.03	(-0.12 0.06)			0.709	
>=65	59	18	30.5	64	16	25.0	0.495	0.82	(0.46 1.45)	0.75	(0.34 1.66)	-0.06	(-0.21 0.10)				
Race																	
White	186	73	39.2	201	63	31.3	0.104	0.80	(0.61 1.05)	0.70	(0.46 1.07)	-0.08	(-0.17 0.02)			0.240	
Asian	81	23	28.4	62	22	35.5	0.366	1.25	(0.77 2.02)	1.40	(0.69 2.87)	0.07	(-0.08 0.23)				
Black or African American	16	5	31.3	20	7	35.0	0.813	1.12	(0.44 2.87)	1.16	(0.29 4.94)	0.04	(-0.27 0.35)				
Region																	
Asia	71	21	29.6	59	21	35.6	0.465	1.20	(0.73 1.98)	1.33	(0.64 2.80)	0.06	(-0.10 0.22)			0.251	
Europe	126	49	38.9	140	46	32.9	0.305	0.84	(0.61 1.17)	0.77	(0.47 1.28)	-0.06	(-0.18 0.06)				
Canada and United States	73	27	37.0	69	17	24.6	0.112	0.67	(0.40 1.11)	0.54	(0.26 1.11)	-0.12	(-0.27 0.03)				
Rest of World	18	5	27.8	20	8	40.0	0.428	1.44	(0.57 3.61)	1.76	(0.45 7.29)	0.12	(-0.18 0.42)				
Mycophenolate use at baseline																	
Yes	140	45	32.1	139	39	28.1	0.457	0.87	(0.61 1.25)	0.82	(0.49 1.37)	-0.04	(-0.15 0.07)			0.846	
No	148	57	38.5	149	53	35.6	0.599	0.92	(0.69 1.24)	0.88	(0.55 1.41)	-0.03	(-0.14 0.08)				
SSc subtype																	
Diffuse cutaneous SSc	146	54	37.0	153	57	37.3	0.962	1.01	(0.75 1.35)	1.01	(0.63 1.61)	0.00	(-0.11 0.11)			0.285	
Limited cutaneous SSc	142	48	33.8	135	35	25.9	0.153	0.77	(0.53 1.11)	0.69	(0.41 1.15)	-0.08	(-0.19 0.03)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at Week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors).

Table 66.1.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at Week 52 of >5% by subgroup using worst observation carried forward - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	82	28.5	287	59	20.6	0.027	0.72	(0.54	0.97)	0.65	(0.44	0.96)	-0.08	(-0.15	-0.01)		
ATA status																		0.726
Positive	177	54	30.5	173	40	23.1	0.119	0.76	(0.53	1.08)	0.68	(0.42	1.10)	-0.07	(-0.17	0.02)		
Negative	111	28	25.2	114	19	16.7	0.114	0.66	(0.39	1.11)	0.59	(0.30	1.13)	-0.09	(-0.19	0.02)		
Gender																		0.066
Male	76	26	34.2	67	10	14.9	0.008	0.44	(0.23	0.84)	0.33	(0.14	0.74)	-0.19	(-0.33	-0.06)		
Female	212	56	26.4	220	49	22.3	0.316	0.84	(0.60	1.18)	0.80	(0.52	1.25)	-0.04	(-0.12	0.04)		
Age (<65 / >=65)																		0.903
<65	229	66	28.8	224	47	21.0	0.054	0.73	(0.53	1.01)	0.66	(0.43	1.01)	-0.08	(-0.16	0.00)		
>=65	59	16	27.1	63	12	19.0	0.289	0.70	(0.36	1.36)	0.62	(0.26	1.45)	-0.08	(-0.23	0.07)		
Race																		0.153
White	186	59	31.7	200	39	19.5	0.006	0.61	(0.43	0.87)	0.52	(0.32	0.83)	-0.12	(-0.21	-0.04)		
Asian	81	19	23.5	62	17	27.4	0.588	1.17	(0.66	2.06)	1.25	(0.58	2.67)	0.04	(-0.10	0.18)		
Black or African American	16	4	25.0	20	3	15.0	0.451	0.60	(0.16	2.30)	0.53	(0.09	2.86)	-0.10	(-0.36	0.16)		
Region																		0.230
Asia	71	17	23.9	59	16	27.1	0.679	1.13	(0.63	2.04)	1.20	(0.54	2.66)	0.03	(-0.12	0.18)		
Europe	126	42	33.3	139	27	19.4	0.010	0.58	(0.38	0.89)	0.48	(0.27	0.84)	-0.14	(-0.24	-0.03)		
Canada and United States	73	18	24.7	69	10	14.5	0.128	0.59	(0.29	1.18)	0.51	(0.21	1.19)	-0.10	(-0.23	0.03)		
Rest of World	18	5	27.8	20	6	30.0	0.880	1.08	(0.40	2.94)	1.16	(0.28	4.93)	0.02	(-0.27	0.31)		
Mycophenolate use at baseline																		0.346
Yes	140	36	25.7	138	21	15.2	0.030	0.59	(0.36	0.96)	0.52	(0.28	0.94)	-0.10	(-0.20	-0.01)		
No	148	46	31.1	149	38	25.5	0.286	0.82	(0.57	1.18)	0.76	(0.45	1.26)	-0.06	(-0.16	0.05)		
SSc subtype																		0.640
Diffuse cutaneous SSc	146	42	28.8	153	34	22.2	0.194	0.77	(0.52	1.14)	0.71	(0.42	1.19)	-0.07	(-0.16	0.03)		
Limited cutaneous SSc	142	40	28.2	134	25	18.7	0.063	0.66	(0.43	1.03)	0.59	(0.33	1.03)	-0.10	(-0.19	0.00)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at Week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

Table 66.1.3 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at Week 52 of >10% by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	52	18.1	288	61	21.2	0.345	1.17	(0.84	1.63)	1.22	(0.81	1.84)	0.03	(-0.03	0.10)		
ATA status																		
Positive	177	30	16.9	173	37	21.4	0.291	1.26	(0.82	1.95)	1.32	(0.77	2.27)	0.04	(-0.04	0.13)		0.635
Negative	111	22	19.8	115	24	20.9	0.845	1.05	(0.63	1.76)	1.08	(0.56	2.07)	0.01	(-0.09	0.12)		
Gender																		
Male	76	14	18.4	67	16	23.9	0.424	1.30	(0.69	2.45)	1.39	(0.62	3.15)	0.05	(-0.08	0.19)		0.715
Female	212	38	17.9	221	45	20.4	0.519	1.14	(0.77	1.68)	1.17	(0.72	1.89)	0.02	(-0.05	0.10)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	229	42	18.3	224	51	22.8	0.243	1.24	(0.86	1.79)	1.31	(0.83	2.08)	0.04	(-0.03	0.12)		0.494
>=65	59	10	16.9	64	10	15.6	0.842	0.92	(0.41	2.06)	0.90	(0.34	2.38)	-0.01	(-0.14	0.12)		
Race																		
White	186	37	19.9	201	40	19.9	0.998	1.00	(0.67	1.49)	1.00	(0.60	1.65)	0.00	(-0.08	0.08)		0.344
Asian	81	11	13.6	62	14	22.6	0.160	1.66	(0.81	3.41)	1.86	(0.78	4.54)	0.09	(-0.04	0.22)		
Black or African American	16	3	18.8	20	7	35.0	0.279	1.87	(0.57	6.09)	2.26	(0.50	12.34)	0.16	(-0.12	0.45)		
Region																		
Asia	71	10	14.1	59	14	23.7	0.158	1.68	(0.81	3.51)	1.91	(0.78	4.81)	0.10	(-0.04	0.23)		0.682
Europe	126	26	20.6	140	32	22.9	0.661	1.11	(0.70	1.75)	1.14	(0.64	2.07)	0.02	(-0.08	0.12)		
Canada and United States	73	12	16.4	69	11	15.9	0.936	0.97	(0.46	2.05)	0.94	(0.38	2.32)	-0.00	(-0.13	0.12)		
Rest of World	18	4	22.2	20	4	20.0	0.867	0.90	(0.26	3.08)	0.86	(0.17	4.26)	-0.02	(-0.28	0.24)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	140	18	12.9	139	26	18.7	0.180	1.45	(0.84	2.53)	1.55	(0.81	3.02)	0.06	(-0.03	0.14)		0.344
No	148	34	23.0	149	35	23.5	0.916	1.02	(0.68	1.55)	1.03	(0.60	1.77)	0.01	(-0.09	0.10)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	146	28	19.2	153	38	24.8	0.238	1.30	(0.84	2.00)	1.39	(0.80	2.42)	0.06	(-0.04	0.15)		0.457
Limited cutaneous SSc	142	24	16.9	135	23	17.0	0.976	1.01	(0.60	1.70)	1.01	(0.54	1.89)	0.00	(-0.09	0.09)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at Week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors).

Table 66.1.4 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at Week 52 of >10% by subgroup using worst observation carried forward - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	288	24	8.3	287	20	7.0	0.538	0.84	(0.47	1.48)	0.82	(0.44	1.52)	-0.01	(-0.06	0.03)			
ATA status																			
Positive	177	13	7.3	173	12	6.9	0.882	0.94	(0.44	2.01)	0.94	(0.41	2.14)	-0.00	(-0.06	0.05)			0.615
Negative	111	11	9.9	114	8	7.0	0.435	0.71	(0.30	1.69)	0.68	(0.26	1.76)	-0.03	(-0.10	0.04)			
Gender																			
Male	76	8	10.5	67	7	10.4	0.988	0.99	(0.38	2.59)	0.99	(0.33	2.93)	-0.00	(-0.10	0.10)			0.700
Female	212	16	7.5	220	13	5.9	0.496	0.78	(0.39	1.59)	0.77	(0.35	1.64)	-0.02	(-0.06	0.03)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	229	17	7.4	224	18	8.0	0.807	1.08	(0.57	2.05)	1.09	(0.54	2.18)	0.01	(-0.04	0.06)			0.098
>=65	59	7	11.9	63	2	3.2	0.067	0.27	(0.06	1.24)	0.25	(0.04	1.07)	-0.09	(-0.18	0.01)			
Race																			
White	186	15	8.1	200	10	5.0	0.222	0.62	(0.29	1.35)	0.60	(0.25	1.36)	-0.03	(-0.08	0.02)			0.478
Asian	81	7	8.6	62	7	11.3	0.597	1.31	(0.48	3.53)	1.33	(0.43	4.12)	0.03	(-0.07	0.13)			
Black or African American	16	2	12.5	20	3	15.0	0.829	1.20	(0.23	6.34)	1.26	(0.18	10.60)	0.03	(-0.20	0.25)			
Region																			
Asia	71	6	8.5	59	7	11.9	0.518	1.40	(0.50	3.95)	1.44*	(0.45	4.73)*	0.03	(-0.07	0.14)			0.689*
Europe	126	13	10.3	139	10	7.2	0.367	0.70	(0.32	1.53)	0.67*	(0.28	1.58)*	-0.03	(-0.10	0.04)			
Canada and United States	73	2	2.7	69	3	4.3	0.603	1.59	(0.27	9.21)	1.64*	(0.26	12.72)*	0.02	(-0.04	0.08)			
Rest of World	18	3	16.7	20	0	0.0	0.057	0.00	()	0.00*	(0.71)*	-0.17	(-0.34	0.01)			
Mycophenolate use at baseline																			
Yes	140	7	5.0	138	4	2.9	0.369	0.58	(0.17	1.94)	0.56	(0.15	1.92)	-0.02	(-0.07	0.02)			0.503
No	148	17	11.5	149	16	10.7	0.837	0.93	(0.49	1.78)	0.93	(0.45	1.92)	-0.01	(-0.08	0.06)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	146	12	8.2	153	8	5.2	0.301	0.64	(0.27	1.51)	0.62	(0.23	1.54)	-0.03	(-0.09	0.03)			0.394
Limited cutaneous SSc	142	12	8.5	134	12	9.0	0.882	1.06	(0.49	2.28)	1.06	(0.45	2.47)	0.01	(-0.06	0.07)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.

Patients with missing data at Week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

*Estimates from logistic regression model are questionable: Max. likelihood iteration process terminated, only results from last iteration are reported.

3.66.2 mRSS

Table 66.2.1 Proportion of patients with an absolute change from baseline in mRSS \geq 5 points at Week 52 by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	51	17.7	288	56	19.4	0.592	1.10	(0.78	1.55)	1.17	(0.76	1.79)	0.02	(-0.05	0.08)		
ATA status																		0.521
Positive	177	34	19.2	173	39	22.5	0.443	1.17	(0.78	1.77)	1.29	(0.77	2.19)	0.03	(-0.05	0.12)		
Negative	111	17	15.3	115	17	14.8	0.911	0.97	(0.52	1.79)	0.96	(0.46	2.01)	-0.01	(-0.10	0.09)		
Gender																		0.754
Male	76	12	15.8	67	11	16.4	0.919	1.04	(0.49	2.20)	1.03	(0.41	2.53)	0.01	(-0.11	0.13)		
Female	212	39	18.4	221	45	20.4	0.605	1.11	(0.75	1.63)	1.21	(0.74	1.97)	0.02	(-0.05	0.09)		
Age (<65 / \geq 65)																		0.425
<65	229	44	19.2	224	44	19.6	0.908	1.02	(0.70	1.49)	1.08	(0.67	1.73)	0.00	(-0.07	0.08)		
\geq 65	59	7	11.9	64	12	18.8	0.291	1.58	(0.67	3.74)	1.70	(0.63	4.89)	0.07	(-0.06	0.20)		
Race																		0.159
White	186	38	20.4	201	36	17.9	0.529	0.88	(0.58	1.32)	0.89	(0.53	1.49)	-0.03	(-0.10	0.05)		
Asian	81	10	12.3	62	12	19.4	0.250	1.57	(0.72	3.39)	1.72	(0.69	4.38)	0.07	(-0.05	0.19)		
Black or African American	16	2	12.5	20	7	35.0	0.121	2.80	(0.67	11.67)	4.05	(0.79	30.87)	0.23	(-0.04	0.49)		
Region																		0.512*
Asia	71	8	11.3	59	12	20.3	0.154	1.81	(0.79	4.12)	2.04*	(0.78	5.61)*	0.09	(-0.04	0.22)		
Europe	126	27	21.4	140	28	20.0	0.774	0.93	(0.58	1.49)	0.95*	(0.52	1.74)*	-0.01	(-0.11	0.08)		
Canada and United States	73	15	20.5	69	12	17.4	0.632	0.85	(0.43	1.68)	0.80*	(0.34	1.86)*	-0.03	(-0.16	0.10)		
Rest of World	18	1	5.6	20	4	20.0	0.188	3.60	(0.44	29.30)	>99.99*	(1.66)*	0.14	(-0.06	0.35)		
Mycophenolate use at baseline																		0.530
Yes	140	22	15.7	139	21	15.1	0.888	0.96	(0.55	1.67)	0.99	(0.51	1.93)	-0.01	(-0.09	0.08)		
No	148	29	19.6	149	35	23.5	0.414	1.20	(0.77	1.85)	1.31	(0.75	2.31)	0.04	(-0.05	0.13)		
SSc subtype																		0.151
Diffuse cutaneous SSc	146	29	19.9	153	39	25.5	0.246	1.28	(0.84	1.96)	1.50	(0.86	2.64)	0.06	(-0.04	0.15)		
Limited cutaneous SSc	142	22	15.5	135	17	12.6	0.488	0.81	(0.45	1.46)	0.79	(0.39	1.55)	-0.03	(-0.11	0.05)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.

Patients with missing data at Week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors). Lower score indicates less skin thickening.

*Estimates from logistic regression model are questionable: Max. likelihood iteration process terminated, only results from last iteration are reported.

Table 66.2.2 Proportion of patients with an absolute change from baseline in mRSS \geq 5 points at Week 52 by subgroup using worst observation carried forward - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	284	18	6.3	284	18	6.3	1.000	1.00	(0.53	1.88)	1.03	(0.52	2.05)	0.00	(-0.04	0.04)		
ATA status																		
Positive	174	15	8.6	170	16	9.4	0.798	1.09	(0.56	2.14)	1.12	(0.53	2.37)	0.01	(-0.05	0.07)		0.563
Negative	110	3	2.7	114	2	1.8	0.622	0.64	(0.11	3.78)	0.63	(0.08	3.87)	-0.01	(-0.05	0.03)		
Gender																		
Male	76	7	9.2	66	3	4.5	0.279	0.49	(0.13	1.83)	0.48	(0.10	1.83)	-0.05	(-0.13	0.04)		0.201
Female	208	11	5.3	218	15	6.9	0.493	1.30	(0.61	2.77)	1.38	(0.62	3.17)	0.02	(-0.03	0.06)		
Age (<65 / \geq 65)																		
<65	225	15	6.7	220	14	6.4	0.897	0.95	(0.47	1.93)	1.00	(0.46	2.15)	-0.00	(-0.05	0.04)		0.837
\geq 65	59	3	5.1	64	4	6.3	0.780	1.23	(0.29	5.26)	1.20	(0.25	6.39)	0.01	(-0.07	0.09)		
Race																		
White	183	11	6.0	198	12	6.1	0.984	1.01	(0.46	2.23)	1.03	(0.44	2.45)	0.00	(-0.05	0.05)		0.977
Asian	81	6	7.4	61	4	6.6	0.845	0.89	(0.26	3.00)	0.93	(0.23	3.44)	-0.01	(-0.09	0.08)		
Black or African American	16	1	6.3	20	1	5.0	0.871	0.80	(0.05	11.82)	0.77	(0.03	20.81)	-0.01	(-0.16	0.14)		
Region																		
Asia	71	5	7.0	58	4	6.9	0.974	0.98	(0.28	3.48)	1.04*	(0.24	4.18)*	-0.00	(-0.09	0.09)		0.913*
Europe	123	8	6.5	138	10	7.2	0.813	1.11	(0.45	2.73)	1.15*	(0.43	3.14)*	0.01	(-0.05	0.07)		
Canada and United States	73	5	6.8	69	3	4.3	0.518	0.63	(0.16	2.56)	0.60*	(0.12	2.59)*	-0.03	(-0.10	0.05)		
Rest of World	17	0	0.0	19	1	5.3	0.337		()	>99.99*		(0.18)*		0.05	(-0.05	0.15)		
Mycophenolate use at baseline																		
Yes	139	6	4.3	137	5	3.6	0.777	0.85	(0.26	2.71)	0.89	(0.25	3.05)	-0.01	(-0.05	0.04)		0.801
No	145	12	8.3	147	13	8.8	0.862	1.07	(0.50	2.26)	1.07	(0.47	2.50)	0.01	(-0.06	0.07)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	142	12	8.5	149	13	8.7	0.934	1.03	(0.49	2.19)	1.11	(0.48	2.61)	0.00	(-0.06	0.07)		0.753
Limited cutaneous SSc	142	6	4.2	135	5	3.7	0.824	0.88	(0.27	2.81)	0.88	(0.25	3.01)	-0.01	(-0.05	0.04)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.

Patients with missing data at Week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

Lower score indicates less skin thickening.

*Estimates from logistic regression model are questionable: Max. likelihood iteration process terminated, only results from last iteration are reported.

tlf\r140-prop-eff-d.sas 17JUN2020

3.66.3 SGRQ

Table 66.3.1 Proportion of patients with an absolute change from baseline in SGRQ \geq 4 points at Week 52 by subgroup - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	118	41.0	288	143	49.7	0.036	1.21	(1.01 1.45)	1.43	(1.03 2.00)	0.09	(0.01 0.17)				
ATA status																	0.957
Positive	177	71	40.1	173	84	48.6	0.112	1.21	(0.96 1.53)	1.44	(0.94 2.22)	0.08	(-0.02 0.19)				
Negative	111	47	42.3	115	59	51.3	0.177	1.21	(0.92 1.60)	1.42	(0.83 2.42)	0.09	(-0.04 0.22)				
Gender																	0.644
Male	76	31	40.8	67	32	47.8	0.402	1.17	(0.81 1.69)	1.25	(0.64 2.45)	0.07	(-0.09 0.23)				
Female	212	87	41.0	221	111	50.2	0.055	1.22	(0.99 1.51)	1.50	(1.02 2.21)	0.09	(-0.00 0.19)				
Age (<65 / \geq 65)																	0.458
<65	229	92	40.2	224	113	50.4	0.028	1.26	(1.02 1.54)	1.53	(1.05 2.24)	0.10	(0.01 0.19)				
\geq 65	59	26	44.1	64	30	46.9	0.755	1.06	(0.72 1.57)	1.13	(0.55 2.32)	0.03	(-0.15 0.20)				
Race																	0.424
White	186	83	44.6	201	99	49.3	0.362	1.10	(0.89 1.37)	1.21	(0.81 1.83)	0.05	(-0.05 0.15)				
Asian	81	28	34.6	62	31	50.0	0.063	1.45	(0.98 2.14)	1.93	(0.98 3.86)	0.15	(-0.01 0.32)				
Black or African American	16	5	31.3	20	10	50.0	0.257	1.60	(0.68 3.74)	2.19	(0.57 9.22)	0.19	(-0.13 0.50)				
Region																	0.642
Asia	71	25	35.2	59	30	50.8	0.072	1.44	(0.96 2.16)	1.93	(0.95 3.98)	0.16	(-0.01 0.33)				
Europe	126	57	45.2	140	78	55.7	0.088	1.23	(0.97 1.57)	1.47	(0.90 2.40)	0.10	(-0.01 0.22)				
Canada and United States	73	30	41.1	69	27	39.1	0.811	0.95	(0.64 1.42)	1.01	(0.51 2.01)	-0.02	(-0.18 0.14)				
Rest of World	18	6	33.3	20	8	40.0	0.671	1.20	(0.52 2.80)	1.35	(0.36 5.28)	0.07	(-0.24 0.37)				
Mycophenolate use at baseline																	0.858
Yes	140	52	37.1	139	62	44.6	0.205	1.20	(0.90 1.60)	1.39	(0.86 2.26)	0.07	(-0.04 0.19)				
No	148	66	44.6	149	81	54.4	0.092	1.22	(0.97 1.54)	1.48	(0.93 2.35)	0.10	(-0.02 0.21)				
SSc subtype																	0.221
Diffuse cutaneous SSc	146	57	39.0	153	81	52.9	0.016	1.36	(1.05 1.74)	1.75	(1.10 2.80)	0.14	(0.03 0.25)				
Limited cutaneous SSc	142	61	43.0	135	62	45.9	0.619	1.07	(0.82 1.39)	1.15	(0.71 1.87)	0.03	(-0.09 0.15)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at Week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors). A high score corresponds to worse impairment.

Table 66.3.2 Proportion of patients with an absolute change from baseline in SGRQ \geq 4 points at Week 52 by subgroup using worst observation carried forward - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	278	93	33.5	272	111	40.8	0.074	1.22	(0.98 1.52)	1.38	(0.98 1.96)	0.07	(-0.01 0.15)				
ATA status																	0.710
Positive	172	57	33.1	162	63	38.9	0.274	1.17	(0.88 1.56)	1.31	(0.84 2.06)	0.06	(-0.05 0.16)				
Negative	106	36	34.0	110	48	43.6	0.145	1.28	(0.91 1.81)	1.50	(0.86 2.62)	0.10	(-0.03 0.23)				
Gender																	0.372
Male	74	27	36.5	61	23	37.7	0.884	1.03	(0.66 1.61)	1.05	(0.52 2.12)	0.01	(-0.15 0.18)				
Female	204	66	32.4	211	88	41.7	0.049	1.29	(1.00 1.66)	1.52	(1.01 2.27)	0.09	(0.00 0.19)				
Age (<65 / \geq 65)																	0.400
<65	222	71	32.0	210	86	41.0	0.053	1.28	(1.00 1.65)	1.49	(1.01 2.22)	0.09	(-0.00 0.18)				
\geq 65	56	22	39.3	62	25	40.3	0.909	1.03	(0.66 1.60)	1.04	(0.50 2.19)	0.01	(-0.17 0.19)				
Race																	0.768
White	178	63	35.4	190	77	40.5	0.311	1.15	(0.88 1.49)	1.25	(0.82 1.92)	0.05	(-0.05 0.15)				
Asian	79	25	31.6	60	26	43.3	0.157	1.37	(0.89 2.11)	1.67	(0.83 3.38)	0.12	(-0.05 0.28)				
Black or African American	16	4	25.0	17	6	35.3	0.520	1.41	(0.49 4.10)	1.62	(0.36 7.88)	0.10	(-0.21 0.41)				
Region																	0.937
Asia	69	22	31.9	57	25	43.9	0.167	1.38	(0.87 2.16)	1.68	(0.81 3.52)	0.12	(-0.05 0.29)				
Europe	120	45	37.5	129	57	44.2	0.284	1.18	(0.87 1.59)	1.31	(0.79 2.18)	0.07	(-0.05 0.19)				
Canada and United States	71	20	28.2	67	22	32.8	0.552	1.17	(0.70 1.93)	1.29	(0.62 2.68)	0.05	(-0.11 0.20)				
Rest of World	18	6	33.3	19	7	36.8	0.823	1.11	(0.46 2.66)	1.18	(0.30 4.69)	0.04	(-0.27 0.34)				
Mycophenolate use at baseline																	0.927
Yes	136	41	30.1	131	48	36.6	0.260	1.22	(0.86 1.71)	1.36	(0.81 2.27)	0.06	(-0.05 0.18)				
No	142	52	36.6	141	63	44.7	0.167	1.22	(0.92 1.62)	1.40	(0.87 2.26)	0.08	(-0.03 0.19)				
SSc subtype																	0.333
Diffuse cutaneous SSc	143	45	31.5	141	60	42.6	0.053	1.35	(0.99 1.84)	1.63	(1.01 2.67)	0.11	(-0.00 0.22)				
Limited cutaneous SSc	135	48	35.6	131	51	38.9	0.569	1.09	(0.80 1.50)	1.16	(0.70 1.91)	0.03	(-0.08 0.15)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.

Patients with missing data at Week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

A high score corresponds to worse impairment.

3.66.4 CRISS

Table 66.4.1 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 (through multiple imputations) by ATA status Treated Set

ATA status/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [2]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					0.5216
Negative					
Placebo	11.5				
Nint 150bid	14.4	1.30	0.52	3.26	
Positive					
Placebo	12.0				
Nint 150bid	10.7	0.88	0.40	1.92	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.
 [2] Based on logistic regression model which includes treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.
 Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

Table 66.4.2 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 (through multiple imputations) by gender Treated Set

Gender/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [2]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					0.4139
Male					
Placebo	7.5				
Nint 150bid	12.0	1.73	0.42	7.22	
Female					
Placebo	13.3				
Nint 150bid	12.2	0.90	0.46	1.75	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.
Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

Table 66.4.3 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 (through multiple imputations) by age Treated Set

Age/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [2]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					0.8968
<65					
Placebo	12.8				
Nint 150bid	13.6	1.06	0.55	2.02	
>=65					
Placebo	7.7				
Nint 150bid	7.3	0.94	0.18	4.90	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.

Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

Table 66.4.4 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 (through multiple imputations) by race Treated Set

Race/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [3]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					NA
White					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	
Asian					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	
Black or African American					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.

[3] Cochran's Q test for heterogeneity obtained from a meta-analysis on subgroup category level, i.e. based on OR and 95% CI as obtained in [2]. Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

NA: there are logistic regression models that did not converge, so that imputations could not adequately be combined.

Table 66.4.5 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 (through multiple imputations) by region Treated Set

Region/ At week 52	% [1]	OR [2]	Comparison vs Placebo		p-value [3]
			95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					0.9013
Asia					
Placebo	10.4				
Nint 150bid	12.9	1.27	0.36	4.45	
Canada and United States					
Placebo	12.0				
Nint 150bid	12.3	1.04	0.30	3.60	
Europe					
Placebo	11.5				
Nint 150bid	12.1	1.06	0.44	2.53	
Rest of World					
Placebo	18.4				
Nint 150bid	9.9	0.46	0.05	4.57	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.

[3] Cochran's Q test for heterogeneity obtained from a meta-analysis on subgroup category level, i.e. based on OR and 95% CI as obtained in [2]. Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

Table 66.4.6 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 (through multiple imputations) by Mycophenolate use at baseline Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [2]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					0.8707
No					
Placebo	9.3				
Nint 150bid	10.2	1.10	0.44	2.72	
Yes					
Placebo	14.3				
Nint 150bid	14.3	0.99	0.45	2.18	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.

Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

Table 66.4.7 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 (through multiple imputations) by SSc subtype Treated Set

SSc subtype/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [2]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					0.8901
Diffuse cutaneous SSc					
Placebo	17.7				
Nint 150bid	18.1	1.03	0.52	2.04	
Limited cutaneous SSc					
Placebo	5.7				
Nint 150bid	5.4	0.93	0.25	3.44	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.

Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

3.66.5 Death

Table 66.5.1 Time to death over the whole trial by ATA status
Treated Set

ATA status/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower Upper		
Positive										0.7787
Placebo	177	5	2.8	172	97.2	0.9681				
Nint 150bid	173	6	3.5	167	96.5	0.9613	1.28	0.39	4.20	
Negative										
Placebo	111	4	3.6	107	96.4	0.9589				
Nint 150bid	115	4	3.5	111	96.5	0.9412	1.00	0.25	4.00	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with term for treatment

[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

Table 66.5.2 Time to death over the whole trial by gender
Treated Set

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Male									0.6679	
Placebo	76	4	5.3	72	94.7	0.9443				
Nint 150bid	67	5	7.5	62	92.5	0.9245	1.46	0.39	5.44	
Female										
Placebo	212	5	2.4	207	97.6	0.9728				
Nint 150bid	221	5	2.3	216	97.7	0.9575	0.99	0.29	3.41	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by ATA status

[3] Based on a Cox's regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by ATA status

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

Table 66.5.3 Time to death over the whole trial by age Treated Set

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<65										0.1064
Placebo	229	5	2.2	224	97.8	0.9756				
Nint 150bid	224	9	4.0	215	96.0	0.9448	1.88	0.63	5.63	
>=65										
Placebo	59	4	6.8	55	93.2	0.9236				
Nint 150bid	64	1	1.6	63	98.4	0.9831	0.27	0.03	2.44	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by ATA status

[3] Based on a Cox's regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by ATA status

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

Table 66.5.4 Time to death over the whole trial by race
Treated Set

Race/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower Upper		
White										0.9307
Placebo	186	6	3.2	180	96.8	0.9637				
Nint 150bid	201	6	3.0	195	97.0	0.9539	0.95	0.30	2.93	
Asian										
Placebo	81	1	1.2	80	98.8	0.9877				
Nint 150bid	62	1	1.6	61	98.4	0.9833	1.30	0.08	20.71	
Black or African American										
Placebo	16	2	12.5	14	87.5	0.8654				
Nint 150bid	20	3	15.0	17	85.0	0.8500	1.52	0.25	9.15	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by ATA status

[3] Based on a Cox's regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by ATA status

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

Table 66.5.5 Time to death over the whole trial by region
Treated Set

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower Upper		
Asia										0.9595
Placebo	71	1	1.4	70	98.6	0.9859				
Nint 150bid	59	1	1.7	58	98.3	0.9825	1.16	0.07	18.53	
Europe										
Placebo	126	5	4.0	121	96.0	0.9549				
Nint 150bid	140	7	5.0	133	95.0	0.9254	1.28	0.40	4.02	
Canada and United States										
Placebo	73	3	4.1	70	95.9	0.9551				
Nint 150bid	69	2	2.9	67	97.1	0.9704	0.73	0.12	4.39	
Rest of World										
Placebo	18	0	0.0	18	100.0	1.0000	-	-	-	
Nint 150bid	20	0	0.0	20	100.0	1.0000	-	-	-	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by ATA status

[3] Based on a Cox's regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by ATA status

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

Table 66.5.6 Time to death over the whole trial by Mycophenolate use at baseline
Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower Upper		
Yes										0.4502
Placebo	140	2	1.4	138	98.6	0.9849				
Nint 150bid	139	4	2.9	135	97.1	0.9515	1.99	0.36	10.96	
No										
Placebo	148	7	4.7	141	95.3	0.9457				
Nint 150bid	149	6	4.0	143	96.0	0.9542	0.93	0.31	2.77	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment and ATA status

[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, ATA status, subgroup and treatment by subgroup

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

Table 66.5.7 Time to death over the whole trial by SSc subtype
Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Diffuse cutaneous SSc										0.8734
Placebo	146	5	3.4	141	96.6	0.9585				
Nint 150bid	153	6	3.9	147	96.1	0.9559	1.22	0.37	3.99	
Limited cutaneous SSc										
Placebo	142	4	2.8	138	97.2	0.9710				
Nint 150bid	135	4	3.0	131	97.0	0.9516	1.02	0.26	4.09	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment and ATA status

[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, ATA status, subgroup and treatment by subgroup

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

3.66.6 Digital ulcer net burden

Table 66.6.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in digital ulcer net burden at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.0201
Placebo	177	0.25	0.77	0.20	0.59	0.00	0.06	-0.11	0.11					
Nint 150bid	173	0.33	0.88	0.29	0.89	0.09	0.06	-0.03	0.20	0.08	0.08	-0.07	0.24	
Negative														
Placebo	111	0.12	0.50	0.30	0.89	0.16	0.07	0.02	0.30					
Nint 150bid	115	0.07	0.37	0.10	0.44	-0.06	0.07	-0.20	0.08	-0.22	0.10	-0.41	-0.02	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52).

Table 66.6.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in digital ulcer net burden at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.3609
Placebo	76	0.28	0.86	0.46	1.03	0.23	0.08	0.06	0.39					
Nint 150bid	67	0.16	0.59	0.26	0.69	0.10	0.09	-0.08	0.29	-0.13	0.13	-0.37	0.12	
Female														
Placebo	212	0.17	0.60	0.15	0.55	-0.00	0.05	-0.10	0.10					
Nint 150bid	221	0.24	0.77	0.20	0.76	0.01	0.05	-0.09	0.11	0.01	0.07	-0.14	0.15	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52).

Table 66.6.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in digital ulcer net burden at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.8949
Placebo	229	0.24	0.74	0.27	0.75	0.08	0.05	-0.02	0.18					
Nint 150bid	224	0.25	0.78	0.24	0.82	0.05	0.05	-0.05	0.15	-0.03	0.07	-0.17	0.11	
>=65														
Placebo	59	0.03	0.26	0.13	0.61	0.00	0.10	-0.19	0.19					
Nint 150bid	64	0.14	0.53	0.13	0.43	-0.05	0.10	-0.24	0.14	-0.05	0.14	-0.32	0.22	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52).

Table 66.6.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in digital ulcer net burden at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														0.0607
Placebo	186	0.19	0.68	0.26	0.77	0.08	0.06	-0.03	0.19					
Nint 150bid	201	0.25	0.79	0.17	0.55	-0.03	0.05	-0.13	0.08	-0.11	0.08	-0.26	0.04	
Asian														
Placebo	81	0.20	0.68	0.21	0.69	0.00	0.08	-0.16	0.16					
Nint 150bid	62	0.15	0.47	0.40	1.26	0.24	0.10	0.05	0.43	0.23	0.13	-0.02	0.49	
Black or African American														
Placebo	16	0.31	0.79	0.21	0.43	0.11	0.19	-0.27	0.48					
Nint 150bid	20	0.25	0.79	0.08	0.28	-0.09	0.19	-0.47	0.28	-0.20	0.27	-0.73	0.33	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52).

Table 66.6.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in digital ulcer net burden at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.8171
Placebo	71	0.23	0.72	0.24	0.74	0.02	0.09	-0.15	0.20					
Nint 150bid	59	0.15	0.48	0.22	0.65	0.07	0.10	-0.13	0.27	0.04	0.13	-0.22	0.31	
Europe														
Placebo	126	0.21	0.73	0.22	0.73	0.04	0.07	-0.09	0.18					
Nint 150bid	140	0.25	0.86	0.18	0.84	0.01	0.06	-0.12	0.13	-0.04	0.09	-0.22	0.15	
Canada and United States														
Placebo	73	0.16	0.58	0.27	0.72	0.12	0.09	-0.06	0.29					
Nint 150bid	69	0.20	0.58	0.21	0.66	-0.00	0.09	-0.18	0.18	-0.12	0.13	-0.37	0.13	
Rest of World														
Placebo	18	0.11	0.47	0.28	0.67	0.11	0.17	-0.22	0.45					
Nint 150bid	20	0.35	0.81	0.41	0.62	0.18	0.18	-0.16	0.52	0.07	0.24	-0.41	0.55	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52).

Table 66.6.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in digital ulcer net burden at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Yes														0.6331
Placebo	140	0.21	0.72	0.22	0.71	0.04	0.06	-0.09	0.16					
Nint 150bid	139	0.31	0.86	0.24	0.89	0.03	0.06	-0.09	0.16	-0.00	0.09	-0.18	0.17	
No														
Placebo	148	0.19	0.63	0.26	0.74	0.09	0.06	-0.03	0.21					
Nint 150bid	149	0.15	0.57	0.18	0.57	0.02	0.06	-0.10	0.15	-0.06	0.09	-0.24	0.11	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52).

Table 66.6.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in digital ulcer net burden at Week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.3143
Placebo	146	0.28	0.82	0.31	0.80	0.10	0.06	-0.02	0.22					
Nint 150bid	153	0.37	0.92	0.35	0.97	0.13	0.06	0.01	0.25	0.03	0.09	-0.15	0.20	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	142	0.11	0.48	0.17	0.63	0.02	0.06	-0.10	0.14					
Nint 150bid	135	0.07	0.37	0.07	0.37	-0.08	0.06	-0.21	0.05	-0.10	0.09	-0.28	0.08	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52).

3.66.7 SHAQ

Table 66.7.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.6393
Placebo	173	0.52	0.57	0.52	0.57	0.005	0.031	-0.055	0.065					
Nint 150bid	170	0.73	0.72	0.71	0.73	0.051	0.031	-0.011	0.112	0.045	0.044	-0.041	0.132	
Negative														
Placebo	108	0.59	0.59	0.64	0.67	0.049	0.038	-0.027	0.124					
Nint 150bid	113	0.53	0.67	0.57	0.67	0.061	0.038	-0.013	0.136	0.013	0.054	-0.093	0.119	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 66.7.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.5972
Placebo	72	0.41	0.47	0.47	0.53	0.040	0.047	-0.052	0.132					
Nint 150bid	66	0.38	0.48	0.44	0.56	0.041	0.050	-0.057	0.140	0.001	0.068	-0.133	0.135	
Female														
Placebo	209	0.59	0.61	0.61	0.63	0.016	0.028	-0.039	0.070					
Nint 150bid	217	0.73	0.74	0.72	0.74	0.058	0.028	0.004	0.113	0.043	0.039	-0.035	0.120	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 66.7.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.0917
Placebo	225	0.51	0.56	0.52	0.57	0.001	0.027	-0.052	0.053					
Nint 150bid	220	0.64	0.71	0.66	0.71	0.063	0.027	0.009	0.116	0.062	0.038	-0.013	0.137	
>=65														
Placebo	56	0.69	0.65	0.74	0.74	0.107	0.053	0.003	0.211					
Nint 150bid	63	0.67	0.69	0.64	0.69	0.029	0.051	-0.072	0.130	-0.078	0.074	-0.223	0.067	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 66.7.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.9891
Placebo	181	0.61	0.59	0.66	0.62	0.050	0.030	-0.008	0.109					
Nint 150bid	197	0.71	0.72	0.74	0.74	0.081	0.029	0.025	0.137	0.031	0.041	-0.050	0.112	
Asian														
Placebo	79	0.38	0.50	0.37	0.54	-0.033	0.044	-0.120	0.053					
Nint 150bid	61	0.43	0.59	0.42	0.55	0.006	0.052	-0.095	0.108	0.040	0.067	-0.093	0.172	
Black or African American														
Placebo	16	0.53	0.53	0.50	0.58	-0.069	0.098	-0.261	0.123					
Nint 150bid	20	0.70	0.77	0.63	0.63	-0.022	0.099	-0.216	0.173	0.047	0.139	-0.226	0.320	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 66.7.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Asia														0.9219
Placebo	69	0.33	0.49	0.30	0.50	-0.062	0.048	-0.156	0.031					
Nint 150bid	58	0.36	0.52	0.33	0.44	-0.012	0.054	-0.117	0.094	0.051	0.071	-0.089	0.190	
Europe														
Placebo	123	0.62	0.59	0.68	0.63	0.077	0.037	0.006	0.149					
Nint 150bid	138	0.66	0.70	0.71	0.71	0.090	0.034	0.022	0.157	0.012	0.050	-0.086	0.111	
Canada and United States														
Placebo	71	0.55	0.57	0.60	0.59	0.013	0.048	-0.081	0.107					
Nint 150bid	67	0.74	0.71	0.72	0.75	0.023	0.049	-0.073	0.119	0.010	0.068	-0.125	0.144	
Rest of World														
Placebo	18	0.83	0.65	0.81	0.62	0.021	0.091	-0.157	0.200					
Nint 150bid	20	1.08	0.90	1.05	0.88	0.111	0.096	-0.078	0.300	0.090	0.132	-0.169	0.349	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 66.7.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														
Placebo	136	0.58	0.56	0.62	0.58	0.025	0.034	-0.042	0.093					0.6148
Nint 150bid	137	0.80	0.74	0.76	0.75	0.040	0.035	-0.029	0.108	0.014	0.049	-0.082	0.110	
No														
Placebo	145	0.51	0.59	0.52	0.64	0.020	0.034	-0.046	0.085					
Nint 150bid	146	0.51	0.63	0.56	0.65	0.068	0.034	0.002	0.134	0.048	0.047	-0.045	0.142	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 66.7.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at Week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.8228
Placebo	140	0.70	0.62	0.73	0.63	0.045	0.034	-0.023	0.112					
Nint 150bid	150	0.89	0.76	0.87	0.77	0.084	0.035	0.016	0.152	0.039	0.048	-0.055	0.133	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	141	0.40	0.49	0.42	0.55	0.000	0.034	-0.067	0.067					
Nint 150bid	133	0.38	0.51	0.43	0.56	0.024	0.035	-0.045	0.093	0.024	0.048	-0.071	0.119	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 66.7.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.3121
Placebo	165	2.64	2.46	2.41	2.45	-0.206	0.180	-0.560	0.148					
Nint 150bid	161	3.22	2.82	2.98	2.68	0.168	0.185	-0.196	0.531	0.374	0.258	-0.133	0.881	
Negative														
Placebo	103	2.38	2.38	2.77	2.56	0.311	0.230	-0.142	0.764					
Nint 150bid	106	2.26	2.56	2.73	2.81	0.267	0.227	-0.179	0.712	-0.045	0.323	-0.679	0.590	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.4022
Placebo	68	2.01	2.00	2.43	2.20	0.108	0.281	-0.444	0.661					
Nint 150bid	61	2.50	2.65	2.42	2.50	0.019	0.300	-0.572	0.609	-0.090	0.410	-0.896	0.717	
Female														
Placebo	200	2.72	2.53	2.59	2.59	-0.047	0.165	-0.371	0.277					
Nint 150bid	206	2.94	2.79	3.01	2.79	0.259	0.163	-0.062	0.579	0.305	0.232	-0.150	0.761	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	
<65														0.2172
Placebo	214	2.56	2.45	2.60	2.48	0.009	0.159	-0.304	0.321					
Nint 150bid	208	3.02	2.82	3.12	2.74	0.358	0.162	0.039	0.676	0.349	0.227	-0.097	0.795	
>=65														
Placebo	54	2.46	2.36	2.35	2.57	-0.070	0.312	-0.683	0.543					
Nint 150bid	59	2.20	2.45	2.01	2.53	-0.328	0.305	-0.927	0.271	-0.258	0.435	-1.113	0.597	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.3305
Placebo	168	2.54	2.32	2.64	2.40	0.096	0.180	-0.259	0.451					
Nint 150bid	182	3.03	2.83	3.11	2.78	0.354	0.172	0.017	0.692	0.258	0.249	-0.231	0.748	
Asian														
Placebo	79	2.32	2.55	2.06	2.42	-0.416	0.254	-0.916	0.085					
Nint 150bid	62	2.01	2.16	2.09	2.46	-0.154	0.299	-0.741	0.433	0.261	0.392	-0.508	1.031	
Black or African American														
Placebo	16	3.14	2.73	3.70	3.15	0.676	0.584	-0.472	1.824					
Nint 150bid	18	3.71	3.33	2.79	2.58	-0.356	0.606	-1.547	0.835	-1.032	0.841	-2.685	0.621	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.6319
Placebo	71	2.11	2.38	1.89	2.31	-0.483	0.268	-1.009	0.043					
Nint 150bid	59	1.95	2.17	1.79	2.27	-0.414	0.306	-1.014	0.186	0.069	0.405	-0.727	0.864	
Europe														
Placebo	114	2.86	2.38	2.98	2.53	0.281	0.220	-0.151	0.713					
Nint 150bid	126	3.01	2.76	3.38	2.68	0.581	0.206	0.176	0.986	0.300	0.301	-0.291	0.892	
Canada and United States														
Placebo	69	2.13	2.25	2.40	2.46	0.045	0.279	-0.503	0.593					
Nint 150bid	69	2.86	2.92	2.56	2.76	-0.092	0.277	-0.636	0.452	-0.137	0.393	-0.909	0.635	
Rest of World														
Placebo	14	4.06	3.10	3.31	2.68	-0.034	0.589	-1.193	1.124					
Nint 150bid	13	5.14	2.86	4.57	3.26	0.953	0.661	-0.345	2.252	0.988	0.881	-0.744	2.719	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														
Placebo	127	2.48	2.44	2.65	2.45	0.134	0.203	-0.265	0.533					0.9499
Nint 150bid	132	3.08	2.83	3.12	2.86	0.332	0.204	-0.068	0.732	0.198	0.288	-0.367	0.764	
No														
Placebo	141	2.59	2.42	2.45	2.54	-0.145	0.198	-0.535	0.245					
Nint 150bid	135	2.60	2.67	2.64	2.59	0.079	0.201	-0.317	0.474	0.224	0.283	-0.332	0.779	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at Week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.3041
Placebo	136	3.05	2.52	3.19	2.60	0.367	0.200	-0.026	0.759					
Nint 150bid	143	3.62	2.93	3.39	2.68	0.368	0.201	-0.027	0.763	0.002	0.281	-0.550	0.554	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	132	2.01	2.22	1.91	2.22	-0.384	0.201	-0.780	0.011					
Nint 150bid	124	1.94	2.24	2.34	2.69	0.029	0.207	-0.377	0.435	0.414	0.285	-0.147	0.974	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.4567
Placebo	164	1.46	2.17	1.52	2.05	0.041	0.198	-0.348	0.429					
Nint 150bid	160	1.90	2.48	3.39	2.97	1.704	0.203	1.306	2.102	1.663	0.283	1.106	2.220	
Negative														
Placebo	102	1.53	2.11	1.61	2.35	0.127	0.253	-0.371	0.625					
Nint 150bid	104	1.70	2.57	3.13	3.02	1.451	0.250	0.959	1.943	1.324	0.356	0.624	2.025	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.6761
Placebo	68	0.97	1.65	1.26	1.99	-0.053	0.308	-0.657	0.551					
Nint 150bid	61	1.68	2.39	2.94	2.90	1.306	0.328	0.662	1.950	1.359	0.449	0.477	2.242	
Female														
Placebo	198	1.66	2.26	1.66	2.22	0.119	0.181	-0.237	0.475					
Nint 150bid	203	1.87	2.56	3.40	3.01	1.694	0.180	1.341	2.047	1.575	0.255	1.074	2.077	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.3876
Placebo	212	1.55	2.16	1.53	2.09	-0.010	0.175	-0.355	0.334					
Nint 150bid	207	1.85	2.50	3.31	2.94	1.617	0.178	1.268	1.967	1.628	0.250	1.137	2.119	
>=65														
Placebo	54	1.23	2.08	1.66	2.44	0.396	0.342	-0.277	1.068					
Nint 150bid	57	1.73	2.59	3.21	3.16	1.554	0.340	0.886	2.222	1.159	0.482	0.211	2.107	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.3431
Placebo	166	1.35	1.95	1.48	1.99	0.093	0.199	-0.298	0.484					
Nint 150bid	179	1.99	2.62	3.30	2.94	1.570	0.189	1.198	1.942	1.477	0.275	0.935	2.018	
Asian														
Placebo	79	1.34	2.12	1.32	2.21	-0.160	0.277	-0.704	0.384					
Nint 150bid	62	1.34	2.18	3.32	3.08	1.834	0.325	1.195	2.473	1.994	0.427	1.156	2.833	
Black or African American														
Placebo	16	3.07	3.13	2.72	2.65	0.491	0.643	-0.773	1.754					
Nint 150bid	18	1.86	2.44	3.00	3.31	1.124	0.662	-0.176	2.424	0.634	0.921	-1.176	2.444	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.6432
Placebo	71	1.10	1.85	1.11	1.98	-0.254	0.296	-0.836	0.327					
Nint 150bid	59	1.18	2.01	3.16	3.07	1.754	0.337	1.091	2.417	2.009	0.448	1.129	2.888	
Europe														
Placebo	114	1.52	2.15	1.82	2.28	0.342	0.243	-0.136	0.820					
Nint 150bid	126	1.74	2.42	3.30	2.92	1.679	0.228	1.232	2.127	1.337	0.333	0.682	1.992	
Canada and United States														
Placebo	70	1.71	2.22	1.52	2.01	-0.025	0.306	-0.625	0.576					
Nint 150bid	68	2.22	2.77	3.27	3.03	1.358	0.310	0.748	1.968	1.383	0.435	0.528	2.238	
Rest of World														
Placebo	11	2.23	3.09	2.14	2.77	0.277	0.731	-1.160	1.714					
Nint 150bid	11	3.71	3.31	3.95	3.39	1.484	0.808	-0.105	3.072	1.207	1.087	-0.930	3.344	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.20 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Yes														0.0629
Placebo	126	1.69	2.25	2.06	2.41	0.479	0.221	0.044	0.914					
Nint 150bid	130	1.86	2.44	3.31	2.91	1.593	0.223	1.155	2.032	1.114	0.314	0.496	1.732	
No														
Placebo	140	1.31	2.03	1.07	1.77	-0.317	0.218	-0.745	0.110					
Nint 150bid	134	1.79	2.59	3.27	3.07	1.619	0.220	1.187	2.052	1.937	0.310	1.328	2.545	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.21 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at Week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														
Placebo	133	1.69	2.36	1.84	2.26	0.268	0.222	-0.169	0.704					
Nint 150bid	142	2.20	2.56	3.63	3.04	1.806	0.221	1.372	2.240	1.539	0.312	0.925	2.152	0.9437
Limited cutaneous SSc														
Placebo	133	1.28	1.89	1.28	2.04	-0.116	0.219	-0.547	0.315					
Nint 150bid	122	1.39	2.40	2.93	2.90	1.391	0.227	0.945	1.837	1.507	0.314	0.890	2.125	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.22 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.3713
Placebo	165	2.98	2.77	2.88	2.72	-0.120	0.175	-0.464	0.224					
Nint 150bid	160	3.24	2.83	3.23	2.70	0.201	0.180	-0.152	0.555	0.321	0.251	-0.172	0.814	
Negative														
Placebo	102	2.73	2.66	2.98	2.75	0.273	0.225	-0.170	0.715					
Nint 150bid	105	2.96	3.06	3.19	2.87	0.233	0.221	-0.201	0.668	-0.039	0.315	-0.659	0.580	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.23 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.3855
Placebo	68	3.07	2.67	3.49	2.92	0.438	0.271	-0.095	0.971					
Nint 150bid	61	3.18	2.97	3.25	2.83	0.332	0.291	-0.239	0.904	-0.106	0.397	-0.886	0.675	
Female														
Placebo	199	2.82	2.75	2.71	2.64	-0.114	0.160	-0.429	0.201					
Nint 150bid	204	3.11	2.91	3.20	2.75	0.177	0.159	-0.135	0.489	0.291	0.226	-0.152	0.734	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.24 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.4823
Placebo	213	2.85	2.69	2.90	2.66	0.029	0.155	-0.276	0.334					
Nint 150bid	207	3.20	2.95	3.34	2.79	0.288	0.158	-0.023	0.598	0.259	0.222	-0.177	0.695	
>=65														
Placebo	54	3.03	2.88	2.97	3.02	0.025	0.303	-0.571	0.621					
Nint 150bid	58	2.89	2.83	2.77	2.66	-0.053	0.299	-0.641	0.534	-0.079	0.425	-0.914	0.757	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.25 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														0.9172
Placebo	167	2.98	2.56	3.14	2.78	0.188	0.177	-0.158	0.535					
Nint 150bid	180	3.49	3.02	3.50	2.81	0.350	0.169	0.019	0.682	0.162	0.244	-0.318	0.641	
Asian														
Placebo	79	2.43	2.81	2.32	2.58	-0.341	0.249	-0.829	0.148					
Nint 150bid	62	2.18	2.47	2.25	2.35	-0.206	0.291	-0.778	0.367	0.135	0.382	-0.615	0.885	
Black or African American														
Placebo	16	3.41	3.62	2.97	2.47	-0.181	0.570	-1.300	0.938					
Nint 150bid	18	2.86	2.90	3.57	3.12	0.321	0.590	-0.839	1.481	0.502	0.820	-1.110	2.114	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.26 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Asia														0.5658
Placebo	71	2.11	2.58	2.09	2.51	-0.374	0.262	-0.888	0.140					
Nint 150bid	59	2.05	2.39	1.94	2.10	-0.428	0.298	-1.013	0.157	-0.054	0.394	-0.828	0.720	
Europe														
Placebo	114	3.28	2.65	3.37	2.75	0.310	0.214	-0.110	0.729					
Nint 150bid	126	3.27	2.86	3.69	2.72	0.541	0.201	0.147	0.936	0.232	0.293	-0.344	0.807	
Canada and United States														
Placebo	70	2.77	2.69	2.98	2.71	0.060	0.269	-0.468	0.588					
Nint 150bid	69	3.51	3.20	3.19	2.96	0.048	0.270	-0.482	0.579	-0.012	0.381	-0.760	0.736	
Rest of World														
Placebo	12	4.39	3.46	3.49	3.06	-0.320	0.620	-1.537	0.898					
Nint 150bid	11	4.93	2.91	4.77	3.08	0.981	0.708	-0.409	2.372	1.301	0.938	-0.542	3.144	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.27 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														
Placebo	127	3.22	2.72	3.27	2.82	0.150	0.197	-0.238	0.538					0.7250
Nint 150bid	131	3.67	3.09	3.63	2.78	0.265	0.200	-0.128	0.658	0.115	0.280	-0.436	0.666	
No														
Placebo	140	2.58	2.71	2.57	2.61	-0.089	0.194	-0.470	0.293					
Nint 150bid	134	2.60	2.65	2.81	2.70	0.164	0.197	-0.223	0.552	0.253	0.276	-0.289	0.795	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.28 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at Week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.4058
Placebo	134	3.29	2.77	3.11	2.68	-0.040	0.197	-0.427	0.347					
Nint 150bid	142	3.69	2.99	3.62	2.66	0.304	0.196	-0.082	0.691	0.345	0.277	-0.199	0.888	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	133	2.48	2.63	2.73	2.77	0.097	0.196	-0.287	0.482					
Nint 150bid	123	2.48	2.70	2.79	2.82	0.115	0.202	-0.283	0.512	0.017	0.280	-0.532	0.567	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.29 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.2361
Placebo	165	2.81	2.86	2.28	2.36	-0.500	0.193	-0.879	-0.121					
Nint 150bid	159	3.22	3.11	3.39	3.05	0.424	0.199	0.032	0.816	0.924	0.277	0.379	1.469	
Negative														
Placebo	102	2.87	2.98	2.52	2.73	-0.257	0.249	-0.747	0.233					
Nint 150bid	105	2.39	2.88	2.70	3.18	0.138	0.245	-0.344	0.619	0.394	0.349	-0.292	1.081	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.30 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.3901
Placebo	68	2.60	2.62	2.40	2.42	-0.312	0.300	-0.902	0.278					
Nint 150bid	61	2.75	3.15	2.77	3.16	0.078	0.322	-0.554	0.710	0.390	0.439	-0.473	1.254	
Female														
Placebo	199	2.91	2.99	2.36	2.54	-0.445	0.178	-0.794	-0.096					
Nint 150bid	203	2.93	3.02	3.22	3.10	0.380	0.176	0.034	0.726	0.825	0.250	0.334	1.317	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.31 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	
<65														0.2154
Placebo	213	3.00	2.94	2.44	2.52	-0.461	0.171	-0.798	-0.124					
Nint 150bid	207	3.11	3.09	3.36	3.14	0.402	0.174	0.060	0.745	0.864	0.244	0.384	1.344	
>=65														
Placebo	54	2.19	2.66	2.11	2.44	-0.222	0.339	-0.888	0.444					
Nint 150bid	57	2.10	2.75	2.24	2.87	-0.019	0.335	-0.677	0.639	0.203	0.473	-0.728	1.133	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.32 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														0.1869
Placebo	167	2.80	2.73	2.28	2.45	-0.457	0.194	-0.839	-0.075					
Nint 150bid	179	3.18	3.10	3.45	3.18	0.567	0.185	0.204	0.931	1.024	0.268	0.497	1.551	
Asian														
Placebo	79	2.89	3.20	2.40	2.53	-0.506	0.271	-1.039	0.028					
Nint 150bid	62	2.00	2.67	2.18	2.85	-0.215	0.320	-0.844	0.413	0.290	0.420	-0.535	1.116	
Black or African American														
Placebo	16	2.69	3.04	2.62	2.70	-0.017	0.625	-1.246	1.212					
Nint 150bid	18	2.69	2.83	2.88	3.01	-0.225	0.649	-1.499	1.049	-0.208	0.901	-1.979	1.563	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.33 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Asia														0.0022
Placebo	71	2.56	3.07	2.23	2.51	-0.505	0.284	-1.064	0.053					
Nint 150bid	59	1.79	2.53	1.86	2.64	-0.421	0.327	-1.064	0.221	0.084	0.433	-0.766	0.934	
Europe														
Placebo	114	3.12	2.83	2.85	2.54	-0.053	0.235	-0.516	0.409					
Nint 150bid	125	3.12	3.04	3.34	3.13	0.403	0.221	-0.030	0.837	0.457	0.322	-0.177	1.090	
Canada and United States														
Placebo	70	2.51	2.79	1.88	2.41	-0.689	0.295	-1.268	-0.109					
Nint 150bid	69	3.01	3.03	3.26	3.06	0.402	0.295	-0.178	0.982	1.091	0.417	0.271	1.910	
Rest of World														
Placebo	12	3.64	3.05	1.81	2.19	-1.459	0.675	-2.785	-0.133					
Nint 150bid	11	5.50	3.69	6.44	2.82	2.702	0.776	1.176	4.227	4.161	1.027	2.143	6.179	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.34 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Yes														0.5311
Placebo	127	2.67	2.73	2.36	2.48	-0.379	0.218	-0.806	0.049					
Nint 150bid	131	3.10	3.08	3.10	3.10	0.207	0.219	-0.223	0.638	0.586	0.309	-0.021	1.193	
No														
Placebo	140	2.99	3.05	2.39	2.54	-0.445	0.215	-0.867	-0.023					
Nint 150bid	133	2.69	3.01	3.13	3.14	0.414	0.218	-0.014	0.842	0.859	0.306	0.257	1.461	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.35 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at Week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.7494
Placebo	134	3.32	2.96	2.79	2.52	-0.214	0.218	-0.642	0.213					
Nint 150bid	141	3.63	3.13	3.63	3.14	0.430	0.218	0.003	0.858	0.645	0.306	0.044	1.245	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	133	2.34	2.76	1.96	2.42	-0.603	0.216	-1.028	-0.179					
Nint 150bid	123	2.04	2.71	2.58	3.01	0.180	0.224	-0.259	0.620	0.783	0.309	0.177	1.390	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.36 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.0162
Placebo	165	1.49	2.44	1.23	2.03	-0.193	0.182	-0.550	0.164					
Nint 150bid	160	1.89	2.96	2.11	2.98	0.614	0.188	0.245	0.983	0.807	0.261	0.294	1.320	
Negative														
Placebo	102	1.03	2.27	1.45	2.61	0.305	0.235	-0.157	0.767					
Nint 150bid	104	1.02	2.29	1.36	2.56	0.098	0.231	-0.357	0.552	-0.207	0.329	-0.854	0.440	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.37 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.7619
Placebo	68	1.09	2.01	1.33	2.21	0.014	0.286	-0.548	0.576					
Nint 150bid	61	1.46	2.54	1.76	2.82	0.314	0.305	-0.284	0.913	0.300	0.417	-0.520	1.121	
Female														
Placebo	199	1.39	2.50	1.30	2.29	-0.010	0.168	-0.340	0.319					
Nint 150bid	203	1.57	2.81	1.83	2.85	0.435	0.167	0.107	0.764	0.446	0.237	-0.019	0.911	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.38 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65)/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.7628
Placebo	213	1.46	2.46	1.42	2.34	0.026	0.163	-0.294	0.345					
Nint 150bid	206	1.76	2.89	2.00	2.91	0.477	0.166	0.150	0.803	0.451	0.232	-0.005	0.908	
>=65														
Placebo	54	0.73	1.97	0.88	1.88	-0.125	0.318	-0.749	0.500					
Nint 150bid	58	0.77	1.98	1.17	2.49	0.175	0.314	-0.441	0.791	0.300	0.444	-0.573	1.172	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.39 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
0.0678														
White														
Placebo	167	1.11	2.03	1.26	2.27	0.076	0.183	-0.284	0.435					
Nint 150bid	179	1.56	2.80	1.79	2.78	0.368	0.175	0.025	0.712	0.293	0.253	-0.205	0.791	
Asian														
Placebo	79	1.69	2.99	1.15	2.08	-0.443	0.258	-0.951	0.065					
Nint 150bid	62	1.43	2.64	1.93	3.05	0.648	0.300	0.059	1.238	1.091	0.396	0.313	1.870	
Black or African American														
Placebo	16	1.52	2.60	2.01	2.78	0.744	0.589	-0.414	1.901					
Nint 150bid	18	1.96	2.87	1.80	2.97	-0.131	0.612	-1.333	1.071	-0.875	0.850	-2.545	0.794	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.40 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.0077
Placebo	71	1.70	3.05	1.20	2.15	-0.380	0.269	-0.909	0.149					
Nint 150bid	59	1.20	2.34	1.53	2.79	0.395	0.306	-0.207	0.997	0.775	0.409	-0.028	1.578	
Europe														
Placebo	114	1.36	2.11	1.63	2.47	0.340	0.221	-0.094	0.774					
Nint 150bid	126	1.73	2.92	2.03	2.88	0.494	0.208	0.085	0.904	0.154	0.304	-0.443	0.751	
Canada and United States														
Placebo	70	0.92	2.11	0.98	2.06	-0.128	0.278	-0.676	0.419					
Nint 150bid	69	1.12	2.26	1.14	2.28	-0.122	0.279	-0.670	0.426	0.006	0.393	-0.766	0.779	
Rest of World														
Placebo	12	0.83	1.70	0.95	2.02	-0.213	0.663	-1.515	1.089					
Nint 150bid	10	4.19	4.17	5.84	3.33	3.340	0.779	1.811	4.870	3.554	1.024	1.540	5.567	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.41 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														
Placebo	127	1.09	2.14	1.26	2.21	0.029	0.207	-0.378	0.436					0.3788
Nint 150bid	131	1.82	3.03	1.82	2.87	0.257	0.209	-0.153	0.666	0.228	0.295	-0.351	0.807	
No														
Placebo	140	1.52	2.58	1.36	2.32	-0.037	0.202	-0.434	0.360					
Nint 150bid	133	1.28	2.42	1.81	2.82	0.555	0.206	0.150	0.960	0.592	0.289	0.025	1.160	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.42 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at Week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.6178
Placebo	134	1.72	2.67	1.80	2.54	0.290	0.204	-0.112	0.692					
Nint 150bid	141	2.25	3.10	2.51	3.06	0.791	0.205	0.389	1.193	0.501	0.287	-0.063	1.065	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	133	0.90	1.99	0.84	1.85	-0.297	0.202	-0.694	0.100					
Nint 150bid	123	0.74	1.99	1.08	2.38	0.001	0.210	-0.413	0.414	0.298	0.289	-0.271	0.866	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.43 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.0658
Placebo	165	3.74	2.81	3.44	2.53	-0.294	0.171	-0.630	0.042					
Nint 150bid	160	4.10	2.71	4.08	2.63	0.257	0.176	-0.089	0.603	0.551	0.246	0.068	1.033	
Negative														
Placebo	102	3.55	2.51	3.67	2.83	0.079	0.220	-0.353	0.511					
Nint 150bid	105	3.69	3.01	3.61	2.93	-0.098	0.216	-0.523	0.328	-0.176	0.309	-0.782	0.430	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.44 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Male														0.4968
Placebo	68	3.69	2.61	3.60	2.56	-0.118	0.267	-0.643	0.407					
Nint 150bid	61	4.39	2.84	3.84	2.59	-0.084	0.287	-0.648	0.480	0.034	0.391	-0.735	0.803	
Female														
Placebo	199	3.66	2.73	3.50	2.68	-0.166	0.158	-0.475	0.144					
Nint 150bid	204	3.80	2.83	3.90	2.81	0.175	0.156	-0.132	0.482	0.340	0.222	-0.096	0.776	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.45 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
<65														0.9800
Placebo	213	3.74	2.68	3.64	2.62	-0.115	0.152	-0.415	0.184					
Nint 150bid	207	4.01	2.75	3.98	2.70	0.160	0.155	-0.145	0.465	0.275	0.217	-0.152	0.703	
>=65														
Placebo	54	3.41	2.80	3.12	2.72	-0.301	0.298	-0.887	0.286					
Nint 150bid	58	3.68	3.15	3.55	2.95	-0.037	0.293	-0.613	0.539	0.264	0.418	-0.557	1.084	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.46 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
White														0.4884
Placebo	167	3.81	2.57	4.00	2.66	0.231	0.171	-0.106	0.568					
Nint 150bid	180	4.34	2.86	4.30	2.67	0.310	0.164	-0.013	0.632	0.078	0.237	-0.388	0.544	
Asian														
Placebo	79	3.26	2.77	2.60	2.40	-0.895	0.242	-1.370	-0.419					
Nint 150bid	62	2.88	2.61	2.85	2.86	-0.294	0.284	-0.851	0.264	0.601	0.371	-0.129	1.331	
Black or African American														
Placebo	16	3.50	3.08	3.19	2.43	-0.417	0.553	-1.503	0.670					
Nint 150bid	18	3.69	2.73	3.34	2.60	-0.335	0.573	-1.461	0.791	0.082	0.796	-1.483	1.647	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.47 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Asia														0.1135
Placebo	71	2.99	2.69	2.38	2.31	-0.966	0.251	-1.459	-0.472					
Nint 150bid	59	2.69	2.40	2.56	2.71	-0.475	0.287	-1.038	0.089	0.491	0.378	-0.252	1.234	
Europe														
Placebo	114	4.38	2.65	4.47	2.63	0.395	0.206	-0.010	0.799					
Nint 150bid	126	4.33	2.81	4.54	2.56	0.469	0.193	0.089	0.849	0.074	0.281	-0.478	0.626	
Canada and United States														
Placebo	70	3.07	2.46	3.18	2.44	-0.207	0.259	-0.716	0.301					
Nint 150bid	69	4.04	2.88	3.46	2.68	-0.311	0.259	-0.820	0.198	-0.104	0.366	-0.823	0.615	
Rest of World														
Placebo	12	4.43	3.00	4.13	2.83	-0.021	0.595	-1.189	1.148					
Nint 150bid	11	5.46	3.21	6.36	1.93	2.095	0.678	0.764	3.427	2.116	0.901	0.346	3.887	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.48 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														
Placebo	127	3.75	2.66	3.79	2.57	0.013	0.193	-0.367	0.393					0.9462
Nint 150bid	131	4.36	2.88	4.30	2.72	0.269	0.195	-0.115	0.653	0.256	0.275	-0.284	0.796	
No														
Placebo	140	3.60	2.74	3.28	2.70	-0.314	0.189	-0.686	0.058					
Nint 150bid	134	3.52	2.74	3.49	2.74	-0.032	0.193	-0.411	0.346	0.282	0.270	-0.249	0.812	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 66.7.49 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at Week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.8822
Placebo	134	4.34	2.71	4.23	2.49	0.132	0.193	-0.247	0.510					
Nint 150bid	142	4.71	2.77	4.58	2.66	0.362	0.192	-0.016	0.740	0.230	0.269	-0.299	0.759	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	133	2.99	2.52	2.85	2.62	-0.434	0.192	-0.811	-0.057					
Nint 150bid	123	3.05	2.66	3.16	2.67	-0.147	0.198	-0.537	0.242	0.287	0.272	-0.248	0.822	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

3.66.8 FACIT

Table 66.8.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.9823
Placebo	176	45.4	9.6	45.8	10.7	0.22	0.52	-0.80	1.24					
Nint 150bid	170	47.0	10.1	46.9	9.7	0.86	0.54	-0.19	1.92	0.65	0.75	-0.82	2.11	
Negative														
Placebo	109	46.1	10.3	46.7	10.4	0.55	0.67	-0.76	1.86					
Nint 150bid	113	47.1	8.9	48.0	10.3	1.17	0.66	-0.12	2.46	0.62	0.94	-1.22	2.46	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse Dyspnoea.

Table 66.8.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Male														0.6602
Placebo	75	44.8	10.4	46.0	11.3	1.03	0.80	-0.53	2.59					
Nint 150bid	66	45.8	8.2	46.4	9.5	1.24	0.87	-0.47	2.95	0.21	1.18	-2.10	2.52	
Female														
Placebo	210	46.0	9.7	46.2	10.3	0.10	0.48	-0.84	1.05					
Nint 150bid	217	47.4	10.0	47.6	10.1	0.91	0.47	-0.02	1.84	0.81	0.67	-0.52	2.13	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse Dyspnoea.

Table 66.8.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
<65														0.1595
Placebo	227	44.8	9.4	45.3	10.3	0.06	0.46	-0.85	0.96					
Nint 150bid	221	46.6	9.5	47.1	10.0	1.12	0.47	0.20	2.05	1.07	0.66	-0.23	2.36	
>=65														
Placebo	58	49.1	11.1	49.5	10.9	1.46	0.91	-0.33	3.25					
Nint 150bid	62	48.4	10.0	48.2	9.8	0.51	0.90	-1.25	2.27	-0.95	1.27	-3.45	1.55	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse Dyspnoea.

Table 66.8.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														0.4004
Placebo	185	46.6	9.5	47.6	10.3	1.03	0.51	0.03	2.03					
Nint 150bid	198	47.8	9.6	48.0	10.1	1.24	0.49	0.27	2.21	0.21	0.71	-1.18	1.60	
Asian														
Placebo	79	42.9	9.9	42.8	10.3	-0.96	0.77	-2.48	0.55					
Nint 150bid	62	44.6	9.3	45.1	9.1	0.61	0.89	-1.13	2.36	1.58	1.17	-0.72	3.88	
Black or African American														
Placebo	16	47.3	12.3	46.2	10.8	-1.70	1.69	-5.02	1.61					
Nint 150bid	18	46.7	10.2	48.7	11.6	1.15	1.73	-2.24	4.54	2.85	2.41	-1.89	7.59	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse Dyspnoea.

Table 66.8.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.7315
Placebo	69	41.9	9.6	41.7	9.7	-1.09	0.83	-2.72	0.54					
Nint 150bid	59	44.0	9.3	44.1	8.6	0.29	0.91	-1.51	2.08	1.38	1.23	-1.03	3.78	
Europe														
Placebo	125	47.9	9.3	49.2	10.5	1.78	0.62	0.55	3.01					
Nint 150bid	136	47.6	9.7	48.9	10.1	1.70	0.59	0.53	2.87	-0.08	0.86	-1.77	1.61	
Canada and United States														
Placebo	73	44.6	10.0	45.2	9.3	-0.29	0.80	-1.87	1.29					
Nint 150bid	68	47.3	9.4	46.7	10.2	0.31	0.84	-1.33	1.95	0.60	1.16	-1.68	2.88	
Rest of World														
Placebo	18	48.7	10.2	47.0	12.4	-1.18	1.56	-4.25	1.88					
Nint 150bid	20	51.1	9.2	47.7	9.8	0.60	1.64	-2.62	3.82	1.79	2.26	-2.65	6.23	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse Dyspnoea.

Table 66.8.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														
Placebo	139	46.8	9.9	47.0	10.0	0.30	0.58	-0.84	1.45					0.5507
Nint 150bid	136	48.5	9.5	48.7	9.8	1.30	0.60	0.12	2.48	1.00	0.84	-0.64	2.64	
No														
Placebo	146	44.5	9.8	45.3	11.0	0.40	0.58	-0.74	1.54					
Nint 150bid	147	45.6	9.6	46.0	10.0	0.69	0.58	-0.44	1.83	0.30	0.82	-1.31	1.91	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse Dyspnoea.

Table 66.8.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at Week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.7044
Placebo	144	46.8	10.6	47.4	10.7	0.40	0.58	-0.75	1.54					
Nint 150bid	149	48.1	9.7	48.0	10.1	1.25	0.59	0.09	2.40	0.85	0.82	-0.77	2.46	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	141	44.5	9.1	44.9	10.3	0.29	0.58	-0.85	1.44					
Nint 150bid	134	45.9	9.5	46.6	9.8	0.70	0.60	-0.47	1.87	0.41	0.83	-1.23	2.04	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to worse Dyspnoea.

Table 66.8.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.6020
Placebo	177	45.5	9.5	46.1	10.1	0.40	0.48	-0.55	1.35					
Nint 150bid	172	47.3	10.1	47.8	10.3	1.57	0.50	0.60	2.55	1.17	0.69	-0.19	2.54	
Negative														
Placebo	110	46.3	9.7	45.9	9.6	-0.04	0.62	-1.25	1.17					
Nint 150bid	113	46.2	9.2	47.9	10.3	1.71	0.61	0.52	2.91	1.75	0.86	0.05	3.45	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 66.8.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.2003
Placebo	76	44.2	8.5	45.7	9.9	1.51	0.73	0.08	2.95					
Nint 150bid	66	45.3	8.2	46.5	9.2	1.75	0.80	0.17	3.33	0.23	1.08	-1.89	2.36	
Female														
Placebo	211	46.4	9.8	46.1	9.9	-0.24	0.44	-1.11	0.63					
Nint 150bid	219	47.3	10.2	48.2	10.6	1.59	0.44	0.74	2.45	1.83	0.62	0.61	3.06	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 66.8.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
0.6976														
<65														
Placebo	229	45.3	9.1	45.5	9.7	0.06	0.43	-0.78	0.90					
Nint 150bid	222	46.5	10.1	47.5	10.5	1.56	0.44	0.70	2.42	1.49	0.61	0.30	2.69	
>=65														
Placebo	58	47.9	10.8	48.2	10.5	0.91	0.85	-0.76	2.57					
Nint 150bid	63	48.0	8.7	49.1	9.6	1.89	0.82	0.29	3.49	0.98	1.17	-1.33	3.29	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 66.8.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
0.7244														
White														
Placebo	186	46.9	8.8	47.8	9.4	0.97	0.47	0.04	1.90					
Nint 150bid	200	47.8	9.7	48.9	10.2	2.10	0.45	1.20	2.99	1.13	0.65	-0.16	2.41	
Asian														
Placebo	80	42.8	10.2	42.2	10.0	-1.14	0.71	-2.53	0.25					
Nint 150bid	62	43.9	8.9	44.7	9.6	1.00	0.82	-0.61	2.62	2.14	1.08	0.03	4.26	
Black or African American														
Placebo	16	46.5	10.6	45.2	8.9	-2.19	1.57	-5.27	0.89					
Nint 150bid	18	47.3	11.1	47.9	12.0	-0.74	1.60	-3.89	2.41	1.45	2.24	-2.95	5.86	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 66.8.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.9045
Placebo	70	41.7	10.0	41.2	9.6	-1.18	0.76	-2.68	0.32					
Nint 150bid	59	43.0	8.5	43.7	9.1	0.82	0.85	-0.86	2.49	2.00	1.13	-0.23	4.22	
Europe														
Placebo	126	48.2	8.4	48.9	9.6	1.27	0.58	0.13	2.42					
Nint 150bid	137	47.5	9.5	49.5	9.8	2.46	0.55	1.38	3.55	1.19	0.80	-0.38	2.76	
Canada and United States														
Placebo	73	44.8	9.7	45.2	8.8	-0.22	0.75	-1.69	1.26					
Nint 150bid	69	47.1	10.1	46.7	10.7	0.64	0.78	-0.89	2.17	0.86	1.08	-1.26	2.98	
Rest of World														
Placebo	18	49.5	9.2	49.5	9.8	0.60	1.46	-2.26	3.46					
Nint 150bid	20	53.2	10.2	52.5	12.0	1.82	1.48	-1.08	4.73	1.22	2.07	-2.83	5.28	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 66.8.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Yes														0.5191
Placebo	140	46.7	9.1	47.2	9.4	0.74	0.54	-0.32	1.80					
Nint 150bid	137	48.7	10.0	49.4	10.5	1.79	0.56	0.69	2.88	1.05	0.77	-0.47	2.57	
No														
Placebo	147	44.9	9.8	44.8	10.2	-0.27	0.54	-1.32	0.79					
Nint 150bid	148	45.2	9.2	46.4	9.9	1.48	0.53	0.43	2.53	1.75	0.76	0.27	3.24	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 66.8.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at Week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.7643
Placebo	145	47.1	9.8	47.7	9.9	0.63	0.54	-0.43	1.68					
Nint 150bid	151	48.6	10.0	49.6	10.7	2.17	0.54	1.11	3.23	1.55	0.76	0.06	3.03	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	142	44.5	9.1	44.4	9.6	-0.16	0.54	-1.23	0.90					
Nint 150bid	134	44.9	9.1	46.0	9.6	1.06	0.55	-0.03	2.15	1.22	0.77	-0.29	2.73	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

3.66.9 EQ-5D-5L VAS score

Table 66.9.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.1495
Placebo	177	66.45	19.01	69.40	20.28	2.52	1.36	-0.15	5.19					
Nint 150bid	173	65.81	19.28	65.28	19.51	-2.54	1.40	-5.29	0.21	-5.06	1.95	-8.90	-1.23	
Negative														
Placebo	111	67.68	19.19	65.72	19.99	-2.03	1.73	-5.42	1.36					
Nint 150bid	115	67.75	21.17	65.13	21.31	-2.60	1.71	-5.95	0.76	-0.57	2.43	-5.33	4.20	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 66.9.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.2905
Placebo	76	67.03	19.54	64.55	20.17	-2.59	2.05	-6.62	1.45					
Nint 150bid	67	65.61	18.52	64.53	19.69	-3.23	2.25	-7.66	1.20	-0.64	3.05	-6.63	5.34	
Female														
Placebo	212	66.89	18.93	69.28	20.13	2.02	1.25	-0.44	4.48					
Nint 150bid	221	66.88	20.51	65.43	20.41	-2.34	1.23	-4.77	0.08	-4.36	1.76	-7.82	-0.91	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 66.9.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	
<65														0.0258
Placebo	229	66.32	18.88	68.30	20.01	1.64	1.20	-0.73	4.00					
Nint 150bid	224	67.05	19.24	64.45	19.14	-3.50	1.23	-5.91	-1.08	-5.13	1.72	-8.51	-1.75	
>=65														
Placebo	59	69.25	19.74	66.85	21.08	-2.45	2.34	-7.04	2.15					
Nint 150bid	64	64.95	22.73	67.88	23.55	0.68	2.28	-3.80	5.17	3.13	3.26	-3.29	9.54	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 66.9.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.6472
Placebo	186	64.81	18.65	65.68	20.50	-0.30	1.35	-2.94	2.35					
Nint 150bid	201	63.68	20.20	62.79	21.07	-3.76	1.29	-6.29	-1.23	-3.46	1.86	-7.11	0.19	
Asian														
Placebo	81	71.90	18.72	72.32	18.03	2.55	1.98	-1.34	6.44					
Nint 150bid	62	74.34	17.57	71.63	16.86	0.39	2.36	-4.25	5.02	-2.16	3.06	-8.18	3.85	
Black or African American														
Placebo	16	70.63	20.40	77.00	17.71	7.74	4.46	-1.03	16.50					
Nint 150bid	20	70.90	19.67	69.13	17.28	-0.95	4.44	-9.68	7.78	-8.69	6.29	-21.05	3.67	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 66.9.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.3786
Placebo	71	72.80	17.68	73.51	17.20	3.29	2.11	-0.86	7.44					
Nint 150bid	59	74.90	17.85	72.71	15.74	1.14	2.41	-3.60	5.88	-2.15	3.18	-8.40	4.10	
Europe														
Placebo	126	61.80	17.82	61.42	20.91	-3.32	1.64	-6.53	-0.10					
Nint 150bid	140	63.51	19.18	61.58	19.86	-4.42	1.54	-7.45	-1.38	-1.10	2.24	-5.50	3.30	
Canada and United States														
Placebo	73	71.89	19.17	74.71	17.27	5.24	2.13	1.06	9.42					
Nint 150bid	69	68.55	20.99	66.95	22.47	-2.28	2.18	-6.56	2.00	-7.52	3.04	-13.48	-1.55	
Rest of World														
Placebo	18	59.44	21.24	63.72	23.54	0.33	4.08	-7.68	8.34					
Nint 150bid	20	56.75	20.66	62.94	20.70	-0.86	4.16	-9.03	7.30	-1.19	5.81	-12.60	10.21	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 66.9.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	
Yes														0.4516
Placebo	140	65.78	19.24	66.73	19.65	0.41	1.52	-2.58	3.40					
Nint 150bid	139	64.52	19.60	62.64	21.00	-4.09	1.56	-7.16	-1.03	-4.50	2.18	-8.78	-0.23	
No														
Placebo	148	68.01	18.89	69.24	20.75	1.11	1.51	-1.86	4.07					
Nint 150bid	149	68.51	20.32	67.63	19.21	-1.10	1.51	-4.07	1.86	-2.21	2.13	-6.40	1.98	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 66.9.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at Week 52 by SSC subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.3494
Placebo	146	62.77	17.99	65.92	19.56	0.97	1.52	-2.02	3.97					
Nint 150bid	153	63.01	19.94	62.59	19.52	-3.73	1.53	-6.73	-0.73	-4.70	2.14	-8.91	-0.49	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	142	71.20	19.24	70.08	20.71	0.57	1.53	-2.44	3.57					
Nint 150bid	135	70.63	19.45	67.93	20.63	-1.28	1.56	-4.35	1.79	-1.85	2.17	-6.11	2.42	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). A lower score corresponds to worse health.

3.66.10 Global VAS score

Table 66.10.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.6466
Placebo	175	6.25	1.97	6.34	2.28	0.11	0.16	-0.20	0.43					
Nint 150bid	170	5.80	2.16	5.89	2.20	-0.19	0.16	-0.52	0.13	-0.31	0.23	-0.76	0.14	
Negative														
Placebo	111	6.43	2.01	5.97	2.23	-0.42	0.20	-0.81	-0.02					
Nint 150bid	114	6.34	2.13	5.77	2.34	-0.56	0.20	-0.95	-0.17	-0.14	0.28	-0.70	0.41	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Male														0.9136
Placebo	76	6.07	1.91	6.07	2.20	-0.06	0.24	-0.53	0.41					
Nint 150bid	65	5.85	1.91	5.82	2.23	-0.27	0.26	-0.79	0.25	-0.21	0.36	-0.90	0.49	
Female														
Placebo	210	6.40	2.01	6.25	2.29	-0.11	0.15	-0.39	0.18					
Nint 150bid	219	6.06	2.23	5.85	2.27	-0.36	0.14	-0.64	-0.07	-0.25	0.21	-0.66	0.15	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]	
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper		
0.1758															
<65															
Placebo	227	6.21	2.01	6.15	2.19	-0.08	0.14	-0.36	0.20						
Nint 150bid	221	6.08	2.11	5.75	2.21	-0.45	0.14	-0.73	-0.17	-0.37	0.20	-0.77	0.02		
>=65															
Placebo	59	6.74	1.84	6.37	2.54	-0.15	0.27	-0.68	0.39						
Nint 150bid	63	5.78	2.34	6.16	2.40	0.06	0.27	-0.46	0.59	0.21	0.38	-0.54	0.96		

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]	
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper		
White															
Placebo	185	6.28	1.93	6.03	2.36	-0.22	0.16	-0.53	0.09						0.4982
Nint 150bid	199	5.89	2.20	5.73	2.28	-0.38	0.15	-0.67	-0.08	-0.16	0.22	-0.59	0.27		
Asian															
Placebo	81	6.48	2.02	6.56	2.11	0.20	0.23	-0.26	0.65						
Nint 150bid	62	6.41	2.06	5.98	2.27	-0.43	0.27	-0.96	0.11	-0.63	0.36	-1.32	0.07		
Black or African American															
Placebo	15	6.25	2.41	6.61	1.82	0.29	0.54	-0.76	1.34						
Nint 150bid	18	5.80	2.03	6.27	1.82	0.31	0.55	-0.78	1.39	0.02	0.77	-1.50	1.53		

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.7428
Placebo	71	6.60	1.89	6.79	1.98	0.38	0.25	-0.11	0.86					
Nint 150bid	59	6.40	2.08	6.24	2.19	-0.16	0.28	-0.71	0.39	-0.54	0.37	-1.27	0.19	
Europe														
Placebo	126	5.97	1.85	5.72	2.27	-0.42	0.19	-0.79	-0.05					
Nint 150bid	138	5.83	2.09	5.53	2.20	-0.52	0.18	-0.87	-0.16	-0.10	0.26	-0.61	0.41	
Canada and United States														
Placebo	71	7.00	1.94	6.62	2.24	0.01	0.25	-0.49	0.51					
Nint 150bid	67	6.41	2.36	6.31	2.32	-0.06	0.26	-0.57	0.44	-0.07	0.36	-0.78	0.63	
Rest of World														
Placebo	18	4.88	2.29	5.49	2.67	-0.12	0.48	-1.05	0.82					
Nint 150bid	20	4.88	1.70	5.21	2.27	-0.57	0.48	-1.52	0.38	-0.45	0.68	-1.78	0.87	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
0.3990														
Yes														
Placebo	139	6.36	2.01	6.02	2.21	-0.31	0.18	-0.65	0.04					
Nint 150bid	136	5.88	2.28	5.68	2.25	-0.40	0.18	-0.76	-0.04	-0.10	0.25	-0.59	0.40	
No														
Placebo	147	6.28	1.97	6.37	2.32	0.12	0.18	-0.23	0.46					
Nint 150bid	148	6.14	2.05	5.98	2.26	-0.28	0.17	-0.62	0.07	-0.39	0.25	-0.88	0.09	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at Week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.5915
Placebo	145	5.85	1.94	6.03	2.17	-0.02	0.18	-0.37	0.33					
Nint 150bid	151	5.52	2.13	5.61	2.23	-0.35	0.18	-0.71	-0.00	-0.34	0.25	-0.83	0.15	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	141	6.80	1.92	6.37	2.36	-0.17	0.18	-0.52	0.18					
Nint 150bid	133	6.58	2.06	6.08	2.26	-0.31	0.18	-0.67	0.04	-0.15	0.25	-0.64	0.35	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at Week 52 by ATA status - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.0284
Placebo	177	5.97	1.92	6.52	1.98	0.39	0.14	0.11	0.67					
Nint 150bid	172	6.12	2.07	5.96	2.07	-0.28	0.15	-0.56	0.01	-0.67	0.20	-1.07	-0.27	
Negative														
Placebo	109	6.53	1.91	6.42	2.10	0.01	0.18	-0.35	0.36					
Nint 150bid	115	6.36	2.04	6.40	2.01	0.05	0.18	-0.30	0.40	0.05	0.25	-0.45	0.55	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at Week 52 by gender - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.0053
Placebo	75	6.24	1.87	5.93	2.23	-0.31	0.21	-0.73	0.11					
Nint 150bid	66	5.95	2.10	6.22	1.97	0.05	0.23	-0.41	0.51	0.36	0.32	-0.26	0.99	
Female														
Placebo	211	6.16	1.96	6.69	1.91	0.45	0.13	0.20	0.71					
Nint 150bid	221	6.29	2.04	6.11	2.08	-0.20	0.13	-0.45	0.05	-0.66	0.18	-1.02	-0.30	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at Week 52 by age - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
<65														0.3244
Placebo	228	6.12	1.97	6.55	1.99	0.35	0.13	0.10	0.59					
Nint 150bid	223	6.22	1.99	6.15	2.03	-0.12	0.13	-0.37	0.13	-0.47	0.18	-0.82	-0.11	
>=65														
Placebo	58	6.40	1.76	6.24	2.17	-0.13	0.24	-0.61	0.35					
Nint 150bid	64	6.20	2.27	6.08	2.15	-0.22	0.24	-0.69	0.24	-0.09	0.34	-0.76	0.58	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at Week 52 by race - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.0557
Placebo	185	6.31	1.87	6.33	2.06	0.02	0.14	-0.26	0.29					
Nint 150bid	200	6.07	2.02	6.08	2.00	-0.15	0.13	-0.41	0.11	-0.17	0.19	-0.55	0.21	
Asian														
Placebo	80	5.97	2.08	6.90	1.83	0.74	0.20	0.34	1.14					
Nint 150bid	62	6.43	2.30	6.11	2.34	-0.22	0.24	-0.70	0.25	-0.97	0.32	-1.59	-0.34	
Black or African American														
Placebo	16	6.05	1.54	6.15	2.41	0.06	0.46	-0.85	0.96					
Nint 150bid	20	6.70	1.59	7.02	1.19	0.42	0.46	-0.48	1.32	0.36	0.65	-0.92	1.64	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at Week 52 by region - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.1463
Placebo	70	6.01	2.12	6.94	1.86	0.75	0.22	0.32	1.18					
Nint 150bid	59	6.52	2.27	6.28	2.35	-0.10	0.25	-0.58	0.39	-0.84	0.33	-1.49	-0.19	
Europe														
Placebo	126	5.98	1.83	5.99	2.12	-0.18	0.17	-0.51	0.15					
Nint 150bid	139	5.95	1.91	5.69	1.95	-0.42	0.16	-0.73	-0.10	-0.24	0.23	-0.69	0.22	
Canada and United States														
Placebo	72	6.92	1.64	6.95	1.84	0.42	0.22	-0.02	0.86					
Nint 150bid	69	7.00	1.81	7.22	1.54	0.49	0.23	0.04	0.94	0.07	0.31	-0.55	0.69	
Rest of World														
Placebo	18	5.27	2.18	6.17	1.99	0.37	0.43	-0.47	1.22					
Nint 150bid	20	4.46	1.80	4.88	1.82	-0.63	0.45	-1.50	0.25	-1.00	0.61	-2.21	0.21	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at Week 52 by Mycophenolate use at baseline - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														
Placebo	139	6.20	1.89	6.49	2.03	0.27	0.16	-0.05	0.58					0.8270
Nint 150bid	138	6.12	1.98	6.10	2.01	-0.16	0.16	-0.48	0.16	-0.43	0.23	-0.87	0.02	
No														
Placebo	147	6.16	1.98	6.48	2.03	0.23	0.16	-0.08	0.54					
Nint 150bid	149	6.30	2.13	6.18	2.10	-0.13	0.16	-0.44	0.18	-0.36	0.22	-0.79	0.08	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 66.10.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at Week 52 by SSc subtype - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.9778
Placebo	144	5.79	1.92	6.04	2.07	0.01	0.16	-0.30	0.32					
Nint 150bid	152	5.71	2.03	5.68	2.09	-0.37	0.16	-0.68	-0.06	-0.38	0.22	-0.82	0.06	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	142	6.57	1.87	6.92	1.89	0.48	0.16	0.17	0.79					
Nint 150bid	135	6.79	1.93	6.61	1.91	0.09	0.16	-0.23	0.41	-0.39	0.22	-0.83	0.05	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at Week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Teil I: Gesamtpopulation

B) Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Subgruppenanalysen für stetige Endpunkt-Auswertungen

Subgruppen ATA-Status, Geschlecht, Alter, Abstammung, Region, MMF-Therapie, SSc-Subtyp

Table 15.1.1 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive										0.4650
Placebo	177	-83.8	13.9	-111.2	-56.4					
Nint 150bid	173	-58.9	14.4	-87.2	-30.6	24.85	20.04	-14.51	64.22	
Negative										
Placebo	111	-96.9	17.6	-131.4	-62.4					
Nint 150bid	114	-48.8	17.5	-83.1	-14.5	48.12	24.76	-0.51	96.76	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.1.2 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Male										0.5395
Placebo	76	-108.8	23.2	-154.3	-63.2					
Nint 150bid	67	-58.7	24.4	-106.6	-10.7	50.08	30.71	-10.27	110.43	
Female										
Placebo	212	-81.8	13.1	-107.5	-56.2					
Nint 150bid	220	-53.6	13.1	-79.3	-27.9	28.21	18.07	-7.29	63.71	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.1.3 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65)/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
<65										0.6612
Placebo	229	-90.3	12.3	-114.4	-66.1					
Nint 150bid	224	-52.8	12.5	-77.5	-28.2	37.46	17.52	3.04	71.88	
>=65										
Placebo	59	-83.1	24.1	-130.4	-35.8					
Nint 150bid	63	-62.4	24.1	-109.7	-15.0	20.70	34.00	-46.09	87.50	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.1.4 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
0.6762										
White										
Placebo	186	-92.6	13.8	-119.8	-65.4					
Nint 150bid	200	-56.7	13.3	-82.8	-30.6	35.88	18.97	-1.38	73.15	
Asian										
Placebo	81	-99.3	20.5	-139.7	-58.9					
Nint 150bid	62	-58.6	24.8	-107.3	-9.8	40.73	31.91	-21.97	103.42	
Black or African American										
Placebo	16	-28.0	45.8	-118.1	62.0					
Nint 150bid	20	-48.2	44.2	-135.1	38.7	-20.14	63.40	-144.72	104.43	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.1.5 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
0.2291										
Asia										
Placebo	71	-95.4	21.9	-138.4	-52.5					
Nint 150bid	59	-52.4	25.2	-101.9	-2.8	43.06	33.09	-21.95	108.07	
Europe										
Placebo	126	-104.2	16.8	-137.3	-71.2					
Nint 150bid	139	-63.2	16.0	-94.6	-31.8	41.03	23.01	-4.19	86.24	
Canada and United States										
Placebo	73	-42.0	21.1	-83.5	-0.4					
Nint 150bid	69	-47.5	21.8	-90.3	-4.7	-5.56	30.34	-65.17	54.05	
Rest of World										
Placebo	18	-157.7	44.0	-244.0	-71.3					
Nint 150bid	20	-24.6	45.5	-114.0	64.8	133.03	63.20	8.90	257.17	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.1.6 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by Mycophenolate use at baseline
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Yes										0.0715
Placebo	140	-59.8	15.5	-90.3	-29.3					
Nint 150bid	138	-54.4	15.7	-85.2	-23.6	5.40	22.06	-37.94	48.75	
No										
Placebo	148	-116.4	15.2	-146.2	-86.7					
Nint 150bid	149	-55.1	15.6	-85.7	-24.6	61.29	21.73	18.60	103.98	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.1.7 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc										0.2211
Placebo	146	-106.0	15.4	-136.2	-75.8					
Nint 150bid	153	-53.1	15.5	-83.6	-22.6	52.93	21.84	10.03	95.83	
Limited cutaneous SSc										
Placebo	142	-71.5	15.4	-101.8	-41.2					
Nint 150bid	134	-56.6	15.9	-87.8	-25.4	14.87	22.12	-28.60	58.34	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.2.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.8620
Placebo	175	11.6	8.9	9.1	7.3	-1.85	0.54	-2.92	-0.79					
Nint 150bid	173	12.5	9.4	8.3	6.7	-2.43	0.54	-3.49	-1.36	-0.57	0.77	-2.08	0.94	
Negative														
Placebo	111	9.9	8.5	7.5	8.7	-2.75	0.65	-4.02	-1.48					
Nint 150bid	115	9.5	8.6	5.4	5.4	-3.53	0.62	-4.75	-2.30	-0.78	0.89	-2.54	0.98	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.2.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.2211
Placebo	76	9.8	7.7	7.0	8.4	-1.23	0.73	-2.67	0.21					
Nint 150bid	67	11.9	8.2	8.1	4.9	-2.98	0.76	-4.48	-1.47	-1.74	1.06	-3.82	0.34	
Female														
Placebo	210	11.3	9.2	9.2	7.6	-2.63	0.51	-3.64	-1.62					
Nint 150bid	221	11.1	9.5	6.4	6.8	-2.82	0.48	-3.77	-1.86	-0.18	0.70	-1.57	1.20	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure.
 Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
 Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).
 Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.2.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.2815
Placebo	227	11.5	9.1	8.7	8.3	-2.06	0.47	-2.98	-1.15					
Nint 150bid	224	12.3	9.3	7.8	6.4	-2.96	0.45	-3.85	-2.08	-0.90	0.65	-2.17	0.37	
>=65														
Placebo	59	8.5	7.2	7.4	6.2	-2.97	0.93	-4.80	-1.15					
Nint 150bid	64	8.0	7.8	2.4	2.8	-2.26	0.99	-4.20	-0.31	0.72	1.35	-1.94	3.38	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.2.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
0.5742														
White														
Placebo	184	10.9	8.8	8.8	7.8	-1.64	0.52	-2.65	-0.62					
Nint 150bid	201	11.9	8.9	6.8	6.1	-2.90	0.47	-3.83	-1.97	-1.26	0.70	-2.64	0.11	
Asian														
Placebo	81	9.7	8.0	5.5	6.4	-3.97	0.79	-5.52	-2.41					
Nint 150bid	62	10.1	10.2	7.3	7.3	-3.85	0.95	-5.73	-1.97	0.12	1.24	-2.32	2.56	
Black or African American														
Placebo	16	16.5	10.9	14.5	10.0	-0.86	1.55	-3.91	2.19					
Nint 150bid	20	11.6	9.3	10.3	9.6	-0.79	1.81	-4.36	2.78	0.07	2.38	-4.62	4.76	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.2.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Asia														0.6139
Placebo	71	9.6	8.0	6.3	6.8	-3.76	0.86	-5.45	-2.06					
Nint 150bid	59	9.6	9.8	6.8	7.3	-4.00	0.95	-5.86	-2.13	-0.24	1.28	-2.76	2.28	
Europe														
Placebo	125	11.3	8.9	8.9	7.7	-2.07	0.63	-3.31	-0.84					
Nint 150bid	140	11.8	9.1	8.5	7.1	-2.40	0.59	-3.57	-1.23	-0.33	0.86	-2.03	1.38	
Canada and United States														
Placebo	73	10.0	8.8	9.2	9.2	-1.69	0.78	-3.22	-0.16					
Nint 150bid	69	10.4	8.9	4.7	3.8	-3.39	0.76	-4.90	-1.89	-1.71	1.09	-3.85	0.44	
Rest of World														
Placebo	17	17.5	8.9	11.0		-1.37	2.75	-6.78	4.05					
Nint 150bid	20	16.5	6.8	10.5	3.5	0.78	2.17	-3.50	5.06	2.15	3.49	-4.74	9.03	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.2.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by Mycophenolate use at baseline
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														0.8096
Placebo	139	11.3	8.3	6.7	6.4	-2.67	0.61	-3.88	-1.47					
Nint 150bid	139	12.5	9.4	6.1	5.9	-3.41	0.57	-4.53	-2.28	-0.73	0.84	-2.38	0.91	
No														
Placebo	147	10.5	9.2	9.7	8.7	-1.78	0.57	-2.89	-0.66					
Nint 150bid	149	10.3	8.9	7.9	6.6	-2.23	0.58	-3.37	-1.09	-0.45	0.81	-2.04	1.14	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.2.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.2345
Placebo	144	16.3	8.9	13.4	8.3	-1.02	0.62	-2.25	0.21					
Nint 150bid	153	17.0	8.7	10.4	6.8	-2.34	0.63	-3.57	-1.10	-1.32	0.83	-2.94	0.31	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	142	5.4	4.1	3.7	3.4	-3.44	0.63	-4.68	-2.21					
Nint 150bid	135	4.9	4.2	4.3	4.3	-3.39	0.61	-4.59	-2.19	0.05	0.80	-1.52	1.62	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.3.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.6754
Placebo	174	39.02	21.52	35.25	21.73	-1.61	1.28	-4.13	0.92					
Nint 150bid	170	41.76	20.49	38.56	20.53	-0.11	1.32	-2.70	2.48	1.50	1.84	-2.12	5.11	
Negative														
Placebo	109	40.01	20.05	38.50	22.28	-0.16	1.61	-3.33	3.01					
Nint 150bid	112	39.19	19.64	40.69	19.89	2.56	1.59	-0.56	5.67	2.72	2.26	-1.73	7.17	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.3.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.7278
Placebo	76	41.37	18.46	40.49	21.65	1.89	1.82	-1.69	5.47					
Nint 150bid	65	41.59	17.90	40.38	16.47	3.25	1.95	-0.58	7.08	1.36	2.66	-3.87	6.59	
Female														
Placebo	207	38.68	21.77	34.63	21.91	-2.32	1.20	-4.68	0.03					
Nint 150bid	217	40.49	20.82	39.04	21.71	0.13	1.18	-2.19	2.46	2.45	1.68	-0.85	5.76	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.3.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.0773
Placebo	225	38.98	20.68	36.51	22.28	-1.51	1.12	-3.70	0.69					
Nint 150bid	219	40.84	20.00	40.11	19.93	1.77	1.13	-0.46	4.00	3.27	1.59	0.14	6.40	
>=65														
Placebo	58	41.07	22.01	36.49	20.68	0.86	2.29	-3.65	5.36					
Nint 150bid	63	40.40	20.89	36.64	21.57	-2.20	2.24	-6.60	2.19	-3.06	3.20	-9.35	3.23	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.3.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.2837
Placebo	182	40.66	19.85	38.73	21.60	0.23	1.24	-2.20	2.67					
Nint 150bid	196	42.00	19.54	40.62	20.25	2.22	1.19	-0.13	4.57	1.99	1.72	-1.40	5.37	
Asian														
Placebo	80	35.95	22.34	34.84	22.19	-2.18	1.92	-5.96	1.60					
Nint 150bid	61	37.84	20.20	34.05	16.44	-3.53	2.32	-8.10	1.04	-1.35	3.01	-7.28	4.58	
Black or African American														
Placebo	16	38.48	23.64	18.82	18.18	-7.80	4.24	-16.13	0.53					
Nint 150bid	20	37.40	25.85	43.79	28.24	0.83	3.82	-6.68	8.34	8.62	5.71	-2.61	19.86	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.3.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.5883
Placebo	70	34.09	21.23	31.37	19.95	-3.07	2.02	-7.05	0.91					
Nint 150bid	58	35.89	19.71	32.66	17.02	-3.97	2.33	-8.55	0.60	-0.90	3.08	-6.96	5.15	
Europe														
Placebo	124	41.48	19.75	38.79	19.16	-0.58	1.54	-3.61	2.45					
Nint 150bid	135	40.00	19.68	41.92	20.00	3.21	1.44	0.39	6.03	3.79	2.11	-0.36	7.93	
Canada and United States														
Placebo	71	38.90	21.73	35.52	25.54	-0.88	1.85	-4.52	2.77					
Nint 150bid	69	42.95	20.35	38.88	21.30	0.00	1.91	-3.75	3.76	0.88	2.66	-4.35	6.11	
Rest of World														
Placebo	18	47.77	21.28	50.74	24.67	4.42	4.47	-4.37	13.21					
Nint 150bid	20	52.14	20.07	42.73	25.88	3.69	4.73	-5.60	12.99	-0.73	6.50	-13.51	12.05	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.3.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by Mycophenolate use at baseline
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Yes														0.7856
Placebo	138	41.14	19.81	38.85	22.75	-1.01	1.42	-3.79	1.78					
Nint 150bid	137	43.69	20.28	39.59	20.47	1.33	1.42	-1.46	4.12	2.34	2.00	-1.60	6.28	
No														
Placebo	145	37.75	21.89	34.05	20.90	-1.06	1.43	-3.88	1.76					
Nint 150bid	145	37.95	19.71	39.27	20.11	0.50	1.46	-2.37	3.37	1.56	2.04	-2.46	5.58	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure.
 Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
 Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).
 A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.3.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.7923
Placebo	144	41.87	21.61	38.42	21.18	-0.69	1.43	-3.51	2.13					
Nint 150bid	149	43.17	20.46	41.45	21.36	1.62	1.42	-1.17	4.41	2.31	2.01	-1.64	6.26	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	139	36.84	19.97	34.73	22.59	-1.31	1.41	-4.09	1.47					
Nint 150bid	133	38.02	19.55	37.32	18.88	0.25	1.46	-2.62	3.11	1.56	2.02	-2.42	5.54	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure.
 Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
 Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).
 A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.4.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by ATA status
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.2515
Placebo	177	0.25	0.77	0.14	0.59	-0.00	0.09	-0.18	0.18					
Nint 150bid	173	0.33	0.88	0.13	0.46	0.05	0.09	-0.13	0.23	0.05	0.13	-0.20	0.30	
Negative														
Placebo	111	0.12	0.50	0.24	0.99	0.11	0.11	-0.10	0.32					
Nint 150bid	115	0.07	0.37	0.18	0.58	-0.06	0.10	-0.26	0.13	-0.17	0.15	-0.46	0.12	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.4.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	_Baseline_		_Week 100_		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.0208
Placebo	76	0.28	0.86	0.40	1.19	0.24	0.12	0.01	0.46					
Nint 150bid	67	0.16	0.59	0.08	0.28	-0.13	0.12	-0.36	0.11	-0.36	0.17	-0.69	-0.04	
Female														
Placebo	212	0.17	0.60	0.05	0.31	-0.05	0.09	-0.22	0.12					
Nint 150bid	221	0.24	0.77	0.18	0.60	0.06	0.08	-0.10	0.21	0.11	0.12	-0.12	0.34	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.4.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.4457
Placebo	229	0.24	0.74	0.23	0.87	0.08	0.08	-0.07	0.23					
Nint 150bid	224	0.25	0.78	0.15	0.51	0.01	0.07	-0.14	0.15	-0.07	0.11	-0.28	0.14	
>=65														
Placebo	59	0.03	0.26	0.00	0.00	-0.09	0.16	-0.40	0.22					
Nint 150bid	64	0.14	0.53	0.17	0.58	0.03	0.16	-0.29	0.35	0.12	0.22	-0.33	0.56	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.4.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	_Baseline_		_Week 100_		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.6157
Placebo	186	0.19	0.68	0.29	0.97	0.14	0.09	-0.03	0.31					
Nint 150bid	201	0.25	0.79	0.18	0.58	-0.02	0.08	-0.17	0.13	-0.16	0.11	-0.38	0.07	
Asian														
Placebo	81	0.20	0.68	0.00	0.00	-0.09	0.13	-0.35	0.17					
Nint 150bid	62	0.15	0.47	0.00	0.00	-0.07	0.16	-0.39	0.24	0.02	0.21	-0.39	0.42	
Black or African American														
Placebo	16	0.31	0.79	0.00	0.00	-0.18	0.24	-0.66	0.29					
Nint 150bid	20	0.25	0.79	0.00	0.00	-0.03	0.31	-0.64	0.58	0.15	0.39	-0.62	0.93	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.4.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.3919
Placebo	71	0.23	0.72	0.00	0.00	-0.09	0.14	-0.36	0.19					
Nint 150bid	59	0.15	0.48	0.00	0.00	-0.14	0.15	-0.44	0.15	-0.05	0.21	-0.46	0.35	
Europe														
Placebo	126	0.21	0.73	0.27	1.05	0.09	0.10	-0.10	0.29					
Nint 150bid	140	0.25	0.86	0.09	0.38	-0.02	0.09	-0.21	0.17	-0.11	0.14	-0.39	0.16	
Canada and United States														
Placebo	73	0.16	0.58	0.20	0.62	0.00	0.12	-0.24	0.25					
Nint 150bid	69	0.20	0.58	0.12	0.33	-0.03	0.11	-0.25	0.20	-0.03	0.17	-0.36	0.30	
Rest of World														
Placebo	18	0.11	0.47	0.00		0.25	0.50	-0.73	1.24					
Nint 150bid	20	0.35	0.81	1.67	1.53	1.18	0.31	0.57	1.80	0.93	0.59	-0.23	2.09	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.4.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by Mycophenolate use at baseline
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	_Baseline_		_Week 100_		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														0.5603
Placebo	140	0.21	0.72	0.14	0.52	-0.04	0.10	-0.24	0.16					
Nint 150bid	139	0.31	0.86	0.18	0.51	-0.02	0.09	-0.20	0.16	0.02	0.14	-0.25	0.29	
No														
Placebo	148	0.19	0.63	0.22	0.95	0.12	0.09	-0.07	0.30					
Nint 150bid	149	0.15	0.57	0.11	0.53	0.03	0.10	-0.16	0.21	-0.09	0.13	-0.35	0.17	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.4.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by SSc subtype
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	_Baseline_		_Week 100_		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.8681
Placebo	146	0.28	0.82	0.31	1.06	0.12	0.10	-0.07	0.32					
Nint 150bid	153	0.37	0.92	0.16	0.63	0.06	0.10	-0.14	0.25	-0.07	0.14	-0.34	0.21	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	142	0.11	0.48	0.06	0.34	-0.03	0.10	-0.22	0.16					
Nint 150bid	135	0.07	0.37	0.14	0.42	-0.06	0.09	-0.24	0.12	-0.03	0.13	-0.29	0.23	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.5.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.3712
Placebo	173	0.52	0.57	0.45	0.52	0.026	0.037	-0.048	0.099					
Nint 150bid	170	0.73	0.72	0.54	0.57	-0.003	0.038	-0.078	0.072	-0.029	0.053	-0.134	0.076	
Negative														
Placebo	108	0.59	0.59	0.57	0.69	0.045	0.046	-0.046	0.136					
Nint 150bid	113	0.53	0.67	0.58	0.65	0.092	0.046	0.002	0.182	0.047	0.065	-0.081	0.174	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.5.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.2953
Placebo	72	0.41	0.47	0.47	0.55	0.068	0.055	-0.040	0.176					
Nint 150bid	66	0.38	0.48	0.37	0.45	0.002	0.057	-0.109	0.113	-0.066	0.078	-0.220	0.087	
Female														
Placebo	209	0.59	0.61	0.51	0.61	0.018	0.034	-0.050	0.085					
Nint 150bid	217	0.73	0.74	0.64	0.64	0.048	0.035	-0.020	0.116	0.030	0.049	-0.066	0.126	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.5.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
0.2008														
<65														
Placebo	225	0.51	0.56	0.48	0.55	0.000	0.033	-0.064	0.064					
Nint 150bid	220	0.64	0.71	0.55	0.59	0.031	0.033	-0.033	0.096	0.031	0.046	-0.060	0.122	
>=65														
Placebo	56	0.69	0.65	0.60	0.75	0.170	0.067	0.038	0.301					
Nint 150bid	63	0.67	0.69	0.61	0.64	0.068	0.064	-0.057	0.194	-0.101	0.092	-0.283	0.080	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.5.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.3788
Placebo	181	0.61	0.59	0.60	0.61	0.070	0.036	-0.001	0.141					
Nint 150bid	197	0.71	0.72	0.58	0.61	0.038	0.035	-0.030	0.106	-0.032	0.050	-0.131	0.066	
Asian														
Placebo	79	0.38	0.50	0.29	0.53	-0.039	0.056	-0.149	0.071					
Nint 150bid	61	0.43	0.59	0.44	0.55	0.037	0.067	-0.095	0.169	0.076	0.087	-0.094	0.247	
Black or African American														
Placebo	16	0.53	0.53	0.18	0.22	-0.107	0.119	-0.342	0.127					
Nint 150bid	20	0.70	0.77	0.74	0.68	0.037	0.112	-0.183	0.256	0.144	0.164	-0.178	0.465	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.5.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.4933
Placebo	69	0.33	0.49	0.23	0.48	-0.055	0.059	-0.170	0.060					
Nint 150bid	58	0.36	0.52	0.43	0.56	0.029	0.067	-0.103	0.160	0.084	0.088	-0.089	0.257	
Europe														
Placebo	123	0.62	0.59	0.62	0.60	0.089	0.044	0.002	0.175					
Nint 150bid	138	0.66	0.70	0.61	0.60	0.087	0.041	0.007	0.168	-0.001	0.060	-0.119	0.117	
Canada and United States														
Placebo	71	0.55	0.57	0.48	0.60	-0.007	0.054	-0.112	0.099					
Nint 150bid	67	0.74	0.71	0.52	0.56	-0.070	0.056	-0.180	0.041	-0.063	0.078	-0.216	0.090	
Rest of World														
Placebo	18	0.83	0.65	0.95	0.53	0.269	0.129	0.016	0.522					
Nint 150bid	20	1.08	0.90	0.80	1.10	0.085	0.150	-0.210	0.379	-0.185	0.197	-0.572	0.203	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.5.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by Mycophenolate use at baseline
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														0.3216
Placebo	136	0.58	0.56	0.53	0.55	0.009	0.041	-0.071	0.090					
Nint 150bid	137	0.80	0.74	0.56	0.61	-0.028	0.041	-0.109	0.052	-0.038	0.058	-0.152	0.076	
No														
Placebo	145	0.51	0.59	0.47	0.63	0.058	0.041	-0.022	0.138					
Nint 150bid	146	0.51	0.63	0.56	0.59	0.102	0.042	0.020	0.183	0.044	0.058	-0.070	0.157	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure.
 Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
 Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).
 A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.5.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.4313
Placebo	140	0.70	0.62	0.61	0.61	0.038	0.042	-0.044	0.120					
Nint 150bid	150	0.89	0.76	0.73	0.68	0.073	0.041	-0.009	0.154	0.035	0.058	-0.080	0.149	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	141	0.40	0.49	0.39	0.55	0.027	0.041	-0.054	0.109					
Nint 150bid	133	0.38	0.51	0.37	0.43	-0.003	0.043	-0.087	0.081	-0.030	0.058	-0.145	0.085	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.5.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.7887
Placebo	165	2.64	2.46	2.39	2.57	-0.132	0.224	-0.572	0.308					
Nint 150bid	161	3.22	2.82	2.58	2.57	0.042	0.230	-0.411	0.495	0.174	0.321	-0.457	0.806	
Negative														
Placebo	103	2.38	2.38	2.41	2.49	0.219	0.278	-0.327	0.766					
Nint 150bid	106	2.26	2.56	2.39	2.91	0.257	0.281	-0.296	0.810	0.038	0.394	-0.736	0.813	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.4110
Placebo	68	2.01	2.00	2.38	2.37	0.053	0.327	-0.591	0.696					
Nint 150bid	61	2.50	2.65	2.17	2.48	-0.161	0.337	-0.824	0.503	-0.213	0.468	-1.134	0.707	
Female														
Placebo	200	2.72	2.53	2.41	2.61	-0.015	0.207	-0.422	0.391					
Nint 150bid	206	2.94	2.79	2.64	2.79	0.227	0.210	-0.186	0.639	0.242	0.294	-0.337	0.821	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.3884
Placebo	214	2.56	2.45	2.51	2.61	0.065	0.194	-0.317	0.446					
Nint 150bid	208	3.02	2.82	2.80	2.82	0.308	0.199	-0.082	0.699	0.244	0.278	-0.302	0.790	
>=65														
Placebo	54	2.46	2.36	1.97	2.19	-0.258	0.385	-1.016	0.500					
Nint 150bid	59	2.20	2.45	1.34	1.80	-0.545	0.390	-1.312	0.221	-0.287	0.548	-1.364	0.790	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by race
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														0.0586
Placebo	168	2.54	2.32	2.62	2.36	0.208	0.216	-0.217	0.632					
Nint 150bid	182	3.03	2.83	2.38	2.65	0.039	0.210	-0.373	0.451	-0.169	0.301	-0.761	0.423	
Asian														
Placebo	79	2.32	2.55	1.47	2.20	-0.804	0.324	-1.441	-0.166					
Nint 150bid	62	2.01	2.16	2.49	2.94	0.322	0.394	-0.453	1.097	1.126	0.509	0.124	2.128	
Black or African American														
Placebo	16	3.14	2.73	3.49	3.75	1.063	0.689	-0.292	2.418					
Nint 150bid	18	3.71	3.33	3.45	2.61	0.267	0.670	-1.050	1.585	-0.796	0.961	-2.685	1.094	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.0522
Placebo	71	2.11	2.38	1.28	1.94	-0.854	0.337	-1.518	-0.191					
Nint 150bid	59	1.95	2.17	2.47	2.95	0.220	0.396	-0.558	0.998	1.074	0.518	0.054	2.094	
Europe														
Placebo	114	2.86	2.38	3.18	2.57	0.489	0.274	-0.049	1.027					
Nint 150bid	126	3.01	2.76	2.48	2.45	-0.038	0.255	-0.539	0.462	-0.528	0.374	-1.262	0.207	
Canada and United States														
Placebo	69	2.13	2.25	2.15	2.55	0.034	0.319	-0.594	0.662					
Nint 150bid	69	2.86	2.92	2.61	2.97	0.355	0.321	-0.277	0.987	0.321	0.452	-0.568	1.210	
Rest of World														
Placebo	14	4.06	3.10	3.82	2.64	0.406	0.805	-1.177	1.989					
Nint 150bid	13	5.14	2.86	1.71	2.96	-1.063	1.167	-3.358	1.232	-1.469	1.414	-4.249	1.312	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by Mycophenolate use at baseline
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Yes														0.1078
Placebo	127	2.48	2.44	2.81	2.49	0.441	0.248	-0.047	0.929					
Nint 150bid	132	3.08	2.83	2.53	2.78	0.156	0.243	-0.322	0.635	-0.285	0.348	-0.968	0.399	
No														
Placebo	141	2.59	2.42	2.01	2.52	-0.413	0.241	-0.887	0.061					
Nint 150bid	135	2.60	2.67	2.47	2.63	0.100	0.257	-0.405	0.604	0.513	0.352	-0.179	1.205	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.1764
Placebo	136	3.05	2.52	3.36	2.66	0.597	0.245	0.115	1.078					
Nint 150bid	143	3.62	2.93	3.02	2.78	0.370	0.245	-0.112	0.852	-0.227	0.344	-0.904	0.450	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	132	2.01	2.22	1.50	2.04	-0.587	0.242	-1.063	-0.111					
Nint 150bid	124	1.94	2.24	1.96	2.53	-0.153	0.252	-0.650	0.343	0.434	0.346	-0.246	1.113	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.6768
Placebo	164	1.46	2.17	1.65	2.21	0.276	0.238	-0.192	0.745					
Nint 150bid	160	1.90	2.48	3.13	2.78	1.479	0.244	0.998	1.960	1.203	0.341	0.531	1.874	
Negative														
Placebo	102	1.53	2.11	1.57	1.89	0.241	0.295	-0.338	0.821					
Nint 150bid	104	1.70	2.57	2.71	2.90	1.219	0.298	0.632	1.805	0.977	0.420	0.152	1.803	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.2005
Placebo	68	0.97	1.65	1.63	1.73	0.328	0.347	-0.355	1.010					
Nint 150bid	61	1.68	2.39	2.33	2.74	0.907	0.355	0.209	1.605	0.579	0.497	-0.399	1.557	
Female														
Placebo	198	1.66	2.26	1.61	2.23	0.231	0.219	-0.199	0.662					
Nint 150bid	203	1.87	2.56	3.23	2.83	1.562	0.223	1.124	2.000	1.331	0.312	0.717	1.945	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.7328
Placebo	212	1.55	2.16	1.77	2.17	0.363	0.207	-0.044	0.770					
Nint 150bid	207	1.85	2.50	3.04	2.76	1.437	0.212	1.020	1.854	1.074	0.297	0.491	1.658	
>=65														
Placebo	54	1.23	2.08	1.00	1.61	-0.148	0.413	-0.960	0.665					
Nint 150bid	57	1.73	2.59	2.63	3.08	1.150	0.414	0.335	1.965	1.298	0.584	0.149	2.446	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by race
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
0.3667														
White														
Placebo	166	1.35	1.95	1.76	2.07	0.416	0.233	-0.041	0.874					
Nint 150bid	179	1.99	2.62	2.89	2.77	1.395	0.226	0.951	1.838	0.978	0.325	0.339	1.617	
Asian														
Placebo	79	1.34	2.12	1.13	1.84	-0.198	0.348	-0.883	0.486					
Nint 150bid	62	1.34	2.18	3.32	3.09	1.546	0.422	0.715	2.377	1.745	0.547	0.669	2.820	
Black or African American														
Placebo	16	3.07	3.13	1.40	2.64	0.344	0.741	-1.113	1.801					
Nint 150bid	18	1.86	2.44	2.78	2.80	0.727	0.716	-0.682	2.135	0.383	1.029	-1.642	2.407	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.4078
Placebo	71	1.10	1.85	0.88	1.40	-0.341	0.363	-1.055	0.373					
Nint 150bid	59	1.18	2.01	3.29	3.13	1.530	0.424	0.696	2.365	1.872	0.557	0.776	2.967	
Europe														
Placebo	114	1.52	2.15	2.15	2.21	0.691	0.293	0.115	1.267					
Nint 150bid	126	1.74	2.42	2.96	2.60	1.477	0.273	0.941	2.013	0.786	0.400	-0.001	1.573	
Canada and United States														
Placebo	70	1.71	2.22	1.42	2.08	0.113	0.336	-0.549	0.774					
Nint 150bid	68	2.22	2.77	2.78	2.95	1.120	0.345	0.440	1.800	1.007	0.482	0.059	1.956	
Rest of World														
Placebo	11	2.23	3.09	2.74	3.15	0.972	0.936	-0.870	2.813					
Nint 150bid	11	3.71	3.31	2.54	4.40	1.157	1.274	-1.349	3.662	0.185	1.581	-2.924	3.294	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.20 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by Mycophenolate use at baseline
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Yes														0.6506
Placebo	126	1.69	2.25	1.71	2.02	0.304	0.265	-0.218	0.826					
Nint 150bid	130	1.86	2.44	2.74	2.63	1.306	0.260	0.794	1.818	1.002	0.372	0.271	1.733	
No														
Placebo	140	1.31	2.03	1.53	2.15	0.225	0.260	-0.287	0.737					
Nint 150bid	134	1.79	2.59	3.21	3.04	1.467	0.275	0.926	2.009	1.243	0.380	0.496	1.990	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.21 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by SSc subtype
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.4837
Placebo	133	1.69	2.36	1.91	2.15	0.470	0.266	-0.054	0.993					
Nint 150bid	142	2.20	2.56	3.08	2.69	1.393	0.266	0.870	1.915	0.923	0.376	0.184	1.662	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	133	1.28	1.89	1.34	1.99	0.062	0.260	-0.449	0.573					
Nint 150bid	122	1.39	2.40	2.83	2.97	1.356	0.271	0.822	1.889	1.294	0.374	0.558	2.031	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.22 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.6422
Placebo	165	2.98	2.77	2.61	2.64	-0.019	0.214	-0.439	0.401					
Nint 150bid	160	3.24	2.83	2.77	2.68	-0.012	0.221	-0.446	0.422	0.007	0.307	-0.597	0.611	
Negative														
Placebo	102	2.73	2.66	2.86	2.68	0.308	0.266	-0.216	0.831					
Nint 150bid	105	2.96	3.06	2.76	2.66	0.088	0.268	-0.440	0.616	-0.220	0.378	-0.963	0.524	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.23 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.5791
Placebo	68	3.07	2.67	3.13	2.72	0.449	0.312	-0.164	1.063					
Nint 150bid	61	3.18	2.97	2.89	2.60	0.151	0.323	-0.483	0.786	-0.298	0.448	-1.179	0.583	
Female														
Placebo	199	2.82	2.75	2.54	2.61	-0.019	0.197	-0.407	0.369					
Nint 150bid	204	3.11	2.91	2.71	2.70	-0.023	0.201	-0.418	0.372	-0.004	0.281	-0.558	0.549	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.24 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by age
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.4855
Placebo	213	2.85	2.69	2.59	2.65	0.028	0.187	-0.339	0.395					
Nint 150bid	207	3.20	2.95	2.81	2.64	0.033	0.191	-0.343	0.410	0.005	0.267	-0.521	0.531	
>=65														
Placebo	54	3.03	2.88	3.17	2.62	0.435	0.371	-0.294	1.165					
Nint 150bid	58	2.89	2.83	2.59	2.75	0.029	0.373	-0.705	0.763	-0.407	0.526	-1.441	0.627	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.25 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by race
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
0.7642														
White														
Placebo	167	2.98	2.56	3.00	2.62	0.311	0.210	-0.101	0.724					
Nint 150bid	180	3.49	3.02	2.99	2.73	0.254	0.204	-0.148	0.656	-0.057	0.293	-0.634	0.519	
Asian														
Placebo	79	2.43	2.81	2.14	2.69	-0.245	0.317	-0.869	0.379					
Nint 150bid	62	2.18	2.47	1.80	2.00	-0.608	0.383	-1.362	0.147	-0.363	0.496	-1.339	0.613	
Black or African American														
Placebo	16	3.41	3.62	1.94	2.41	-0.274	0.673	-1.598	1.051					
Nint 150bid	18	2.86	2.90	3.51	3.16	0.082	0.653	-1.203	1.366	0.355	0.940	-1.493	2.204	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.26 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by region
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.9094
Placebo	71	2.11	2.58	1.76	2.25	-0.429	0.329	-1.076	0.217					
Nint 150bid	59	2.05	2.39	1.65	1.96	-0.783	0.381	-1.533	-0.033	-0.353	0.501	-1.339	0.632	
Europe														
Placebo	114	3.28	2.65	3.25	2.51	0.384	0.264	-0.134	0.902					
Nint 150bid	126	3.27	2.86	3.23	2.67	0.367	0.246	-0.116	0.849	-0.017	0.360	-0.725	0.691	
Canada and United States														
Placebo	70	2.77	2.69	2.60	2.86	0.115	0.304	-0.483	0.713					
Nint 150bid	69	3.51	3.20	2.74	2.88	-0.060	0.310	-0.669	0.549	-0.175	0.434	-1.028	0.679	
Rest of World														
Placebo	12	4.39	3.46	4.31	3.08	0.490	0.789	-1.061	2.041					
Nint 150bid	11	4.93	2.91	2.72	2.51	1.035	1.136	-1.200	3.270	0.545	1.383	-2.174	3.264	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.27 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by Mycophenolate use at baseline
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														
Placebo	127	3.22	2.72	3.09	2.75	0.183	0.238	-0.286	0.651					0.5307
Nint 150bid	131	3.67	3.09	3.04	2.70	0.241	0.235	-0.222	0.704	0.058	0.335	-0.600	0.716	
No														
Placebo	140	2.58	2.71	2.35	2.52	0.035	0.235	-0.427	0.496					
Nint 150bid	134	2.60	2.65	2.44	2.59	-0.207	0.248	-0.694	0.281	-0.241	0.340	-0.910	0.428	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.28 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														
Placebo	134	3.29	2.77	3.03	2.61	0.205	0.239	-0.264	0.674					
Nint 150bid	142	3.69	2.99	3.13	2.70	0.174	0.239	-0.296	0.645	-0.030	0.337	-0.693	0.632	0.8075
Limited cutaneous SSc														
Placebo	133	2.48	2.63	2.41	2.67	0.018	0.235	-0.444	0.479					
Nint 150bid	123	2.48	2.70	2.39	2.58	-0.129	0.245	-0.611	0.353	-0.147	0.337	-0.809	0.516	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.29 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.4139
Placebo	165	2.81	2.86	2.59	2.75	-0.182	0.236	-0.646	0.282					
Nint 150bid	159	3.22	3.11	2.44	2.72	-0.252	0.244	-0.732	0.229	-0.070	0.339	-0.737	0.598	
Negative														
Placebo	102	2.87	2.98	2.46	2.81	-0.196	0.293	-0.772	0.379					
Nint 150bid	105	2.39	2.88	1.68	2.35	-0.706	0.297	-1.291	-0.121	-0.510	0.417	-1.330	0.310	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.30 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.0196
Placebo	68	2.60	2.62	2.96	2.82	0.277	0.340	-0.392	0.947					
Nint 150bid	61	2.75	3.15	1.85	2.46	-0.934	0.350	-1.624	-0.245	-1.212	0.488	-2.171	-0.252	
Female														
Placebo	199	2.91	2.99	2.36	2.73	-0.377	0.217	-0.805	0.050					
Nint 150bid	203	2.93	3.02	2.25	2.65	-0.233	0.222	-0.670	0.205	0.145	0.311	-0.467	0.756	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.31 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.7609
Placebo	213	3.00	2.94	2.69	2.84	-0.134	0.206	-0.539	0.270					
Nint 150bid	207	3.11	3.09	2.24	2.58	-0.413	0.212	-0.829	0.003	-0.279	0.295	-0.859	0.301	
>=65														
Placebo	54	2.19	2.66	1.92	2.40	-0.399	0.411	-1.208	0.410					
Nint 150bid	57	2.10	2.75	1.70	2.64	-0.479	0.417	-1.299	0.341	-0.080	0.582	-1.226	1.066	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.32 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.8682
Placebo	167	2.80	2.73	2.59	2.66	-0.087	0.230	-0.540	0.365					
Nint 150bid	179	3.18	3.10	2.14	2.45	-0.434	0.224	-0.875	0.007	-0.347	0.321	-0.979	0.285	
Asian														
Placebo	79	2.89	3.20	2.22	2.88	-0.704	0.348	-1.388	-0.020					
Nint 150bid	62	2.00	2.67	1.63	2.85	-0.719	0.425	-1.555	0.118	-0.014	0.549	-1.095	1.066	
Black or African American														
Placebo	16	2.69	3.04	2.82	3.54	0.812	0.736	-0.637	2.260					
Nint 150bid	18	2.69	2.83	3.18	2.94	0.442	0.708	-0.951	1.835	-0.370	1.022	-2.380	1.641	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.33 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.3354
Placebo	71	2.56	3.07	1.80	2.47	-0.951	0.357	-1.653	-0.249					
Nint 150bid	59	1.79	2.53	1.62	2.85	-0.811	0.421	-1.639	0.016	0.140	0.551	-0.945	1.224	
Europe														
Placebo	114	3.12	2.83	2.78	2.75	0.007	0.290	-0.563	0.576					
Nint 150bid	125	3.12	3.04	2.03	2.44	-0.701	0.270	-1.232	-0.171	-0.708	0.395	-1.486	0.070	
Canada and United States														
Placebo	70	2.51	2.79	2.66	2.79	0.066	0.331	-0.585	0.716					
Nint 150bid	69	3.01	3.03	2.41	2.55	0.027	0.337	-0.637	0.690	-0.039	0.472	-0.968	0.890	
Rest of World														
Placebo	12	3.64	3.05	3.82	3.86	0.578	0.863	-1.121	2.276					
Nint 150bid	11	5.50	3.69	5.26	2.84	2.125	1.277	-0.387	4.637	1.547	1.542	-1.486	4.581	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.34 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by Mycophenolate use at baseline
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Yes														0.2418
Placebo	127	2.67	2.73	3.05	2.92	0.291	0.260	-0.219	0.802					
Nint 150bid	131	3.10	3.08	2.26	2.57	-0.277	0.255	-0.779	0.226	-0.568	0.364	-1.285	0.149	
No														
Placebo	140	2.99	3.05	2.04	2.53	-0.654	0.254	-1.154	-0.154					
Nint 150bid	133	2.69	3.01	1.99	2.63	-0.611	0.272	-1.145	-0.076	0.043	0.372	-0.689	0.775	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.35 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.6192
Placebo	134	3.32	2.96	3.08	2.76	0.032	0.263	-0.486	0.550					
Nint 150bid	141	3.63	3.13	2.64	2.63	-0.102	0.263	-0.619	0.415	-0.134	0.370	-0.862	0.595	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	133	2.34	2.76	2.03	2.68	-0.401	0.257	-0.906	0.104					
Nint 150bid	123	2.04	2.71	1.61	2.46	-0.795	0.269	-1.325	-0.266	-0.394	0.370	-1.122	0.333	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.36 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by ATA status
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.3653
Placebo	165	1.49	2.44	1.40	2.45	-0.034	0.206	-0.439	0.372					
Nint 150bid	160	1.89	2.96	1.69	2.54	0.253	0.213	-0.166	0.673	0.287	0.296	-0.296	0.870	
Negative														
Placebo	102	1.03	2.27	1.19	2.14	0.021	0.257	-0.484	0.526					
Nint 150bid	104	1.02	2.29	1.17	1.99	-0.118	0.259	-0.628	0.392	-0.138	0.364	-0.855	0.578	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.37 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.1005
Placebo	68	1.09	2.01	1.52	2.31	0.286	0.299	-0.303	0.875					
Nint 150bid	61	1.46	2.54	1.33	2.19	-0.192	0.308	-0.799	0.414	-0.478	0.429	-1.322	0.366	
Female														
Placebo	199	1.39	2.50	1.23	2.34	-0.140	0.191	-0.514	0.235					
Nint 150bid	203	1.57	2.81	1.54	2.41	0.220	0.195	-0.164	0.603	0.359	0.273	-0.177	0.895	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.38 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.1803
Placebo	213	1.46	2.46	1.53	2.47	0.132	0.179	-0.219	0.484					
Nint 150bid	206	1.76	2.89	1.49	2.31	0.104	0.184	-0.258	0.467	-0.028	0.257	-0.533	0.477	
>=65														
Placebo	54	0.73	1.97	0.47	1.40	-0.599	0.357	-1.302	0.104					
Nint 150bid	58	0.77	1.98	1.41	2.48	0.134	0.361	-0.577	0.844	0.733	0.506	-0.261	1.727	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.39 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by race
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.6952
Placebo	167	1.11	2.03	1.33	2.36	0.062	0.201	-0.334	0.457					
Nint 150bid	179	1.56	2.80	1.40	2.28	0.045	0.195	-0.339	0.430	-0.016	0.280	-0.568	0.535	
Asian														
Placebo	79	1.69	2.99	1.08	2.09	-0.406	0.303	-1.002	0.189					
Nint 150bid	62	1.43	2.64	1.28	2.02	-0.131	0.369	-0.858	0.596	0.275	0.478	-0.664	1.215	
Black or African American														
Placebo	16	1.52	2.60	1.63	3.09	0.535	0.642	-0.729	1.799					
Nint 150bid	18	1.96	2.87	3.19	3.45	1.213	0.620	-0.007	2.433	0.678	0.892	-1.077	2.433	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.40 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by region
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.0452
Placebo	71	1.70	3.05	1.02	2.05	-0.426	0.309	-1.035	0.182					
Nint 150bid	59	1.20	2.34	1.27	2.02	-0.163	0.365	-0.881	0.556	0.264	0.479	-0.678	1.205	
Europe														
Placebo	114	1.36	2.11	1.51	2.39	0.134	0.252	-0.361	0.628					
Nint 150bid	126	1.73	2.92	1.50	2.44	-0.026	0.235	-0.487	0.436	-0.159	0.344	-0.836	0.517	
Canada and United States														
Placebo	70	0.92	2.11	1.25	2.45	0.046	0.288	-0.521	0.613					
Nint 150bid	69	1.12	2.26	1.22	2.05	0.119	0.294	-0.459	0.697	0.073	0.410	-0.735	0.880	
Rest of World														
Placebo	12	0.83	1.70	1.86	2.72	0.510	0.752	-0.970	1.990					
Nint 150bid	10	4.19	4.17	6.88	0.67	4.277	1.114	2.087	6.467	3.767	1.346	1.119	6.415	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.41 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by Mycophenolate use at baseline
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														
Placebo	127	1.09	2.14	1.23	2.17	-0.015	0.231	-0.469	0.439					0.9406
Nint 150bid	131	1.82	3.03	1.53	2.44	0.115	0.227	-0.331	0.561	0.130	0.324	-0.508	0.768	
No														
Placebo	140	1.52	2.58	1.40	2.48	-0.016	0.225	-0.459	0.427					
Nint 150bid	133	1.28	2.42	1.42	2.23	0.079	0.240	-0.393	0.552	0.096	0.329	-0.552	0.744	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.42 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by SSc subtype
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.8366
Placebo	134	1.72	2.67	1.74	2.63	0.250	0.230	-0.203	0.703					
Nint 150bid	141	2.25	3.10	1.94	2.59	0.315	0.233	-0.143	0.772	0.065	0.325	-0.575	0.705	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	133	0.90	1.99	0.92	1.95	-0.275	0.226	-0.719	0.168					
Nint 150bid	123	0.74	1.99	1.00	1.96	-0.115	0.237	-0.582	0.351	0.160	0.324	-0.478	0.797	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.43 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.1558
Placebo	165	3.74	2.81	3.20	2.39	-0.265	0.198	-0.655	0.125					
Nint 150bid	160	4.10	2.71	3.82	2.45	0.166	0.204	-0.236	0.568	0.430	0.285	-0.130	0.990	
Negative														
Placebo	102	3.55	2.51	3.35	2.66	0.034	0.247	-0.452	0.521					
Nint 150bid	105	3.69	3.01	3.38	2.67	-0.178	0.249	-0.668	0.312	-0.213	0.351	-0.903	0.478	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.44 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.5436
Placebo	68	3.69	2.61	3.48	2.57	0.005	0.292	-0.568	0.579					
Nint 150bid	61	4.39	2.84	3.79	2.68	-0.043	0.303	-0.640	0.553	-0.048	0.421	-0.876	0.779	
Female														
Placebo	199	3.66	2.73	3.17	2.46	-0.212	0.183	-0.572	0.149					
Nint 150bid	204	3.80	2.83	3.58	2.49	0.041	0.187	-0.326	0.408	0.253	0.261	-0.261	0.767	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.45 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by age
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
<65														0.0982
Placebo	213	3.74	2.68	3.24	2.47	-0.229	0.173	-0.570	0.112					
Nint 150bid	207	4.01	2.75	3.79	2.47	0.140	0.178	-0.210	0.489	0.369	0.248	-0.119	0.857	
>=65														
Placebo	54	3.41	2.80	3.33	2.61	0.171	0.345	-0.507	0.850					
Nint 150bid	58	3.68	3.15	3.07	2.78	-0.367	0.346	-1.049	0.314	-0.539	0.488	-1.498	0.421	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.46 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by race
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.1717
Placebo	167	3.81	2.57	3.70	2.50	0.232	0.193	-0.148	0.612					
Nint 150bid	180	4.34	2.86	3.81	2.44	0.152	0.188	-0.218	0.522	-0.080	0.269	-0.610	0.450	
Asian														
Placebo	79	3.26	2.77	2.37	2.25	-0.888	0.291	-1.460	-0.315					
Nint 150bid	62	2.88	2.61	2.86	2.62	-0.500	0.352	-1.191	0.192	0.388	0.454	-0.505	1.281	
Black or African American														
Placebo	16	3.50	3.08	1.95	1.81	-0.824	0.621	-2.046	0.398					
Nint 150bid	18	3.69	2.73	4.55	3.23	0.708	0.603	-0.478	1.893	1.531	0.867	-0.173	3.236	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.47 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by region
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.4758
Placebo	71	2.99	2.69	2.06	2.01	-1.018	0.302	-1.612	-0.423					
Nint 150bid	59	2.69	2.40	2.84	2.65	-0.590	0.351	-1.281	0.101	0.427	0.460	-0.478	1.333	
Europe														
Placebo	114	4.38	2.65	4.02	2.36	0.155	0.245	-0.326	0.636					
Nint 150bid	126	4.33	2.81	4.24	2.49	0.393	0.227	-0.053	0.839	0.238	0.332	-0.415	0.891	
Canada and United States														
Placebo	70	3.07	2.46	3.08	2.58	0.097	0.283	-0.460	0.654					
Nint 150bid	69	4.04	2.88	3.12	2.39	-0.280	0.286	-0.843	0.283	-0.377	0.402	-1.167	0.413	
Rest of World														
Placebo	12	4.43	3.00	4.74	2.84	0.351	0.722	-1.069	1.771					
Nint 150bid	11	5.46	3.21	5.21	1.44	1.272	1.035	-0.762	3.307	0.921	1.262	-1.561	3.404	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.48 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by Mycophenolate use at baseline
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														
Placebo	127	3.75	2.66	3.46	2.50	-0.069	0.222	-0.504	0.367					0.8598
Nint 150bid	131	4.36	2.88	3.69	2.41	0.075	0.219	-0.356	0.506	0.143	0.312	-0.470	0.756	
No														
Placebo	140	3.60	2.74	3.06	2.48	-0.223	0.218	-0.651	0.205					
Nint 150bid	134	3.52	2.74	3.59	2.70	-0.001	0.230	-0.454	0.451	0.222	0.316	-0.400	0.843	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.5.49 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.7179
Placebo	134	4.34	2.71	3.81	2.21	0.036	0.222	-0.401	0.473					
Nint 150bid	142	4.71	2.77	4.28	2.53	0.287	0.223	-0.152	0.725	0.250	0.312	-0.363	0.864	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	133	2.99	2.52	2.74	2.64	-0.335	0.219	-0.766	0.096					
Nint 150bid	123	3.05	2.66	2.98	2.39	-0.244	0.229	-0.694	0.206	0.091	0.313	-0.524	0.705	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

4.15.6 Total population - FACIT

Table 15.6.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.3156
Placebo	176	45.4	9.6	44.4	10.4	0.19	0.62	-1.03	1.42					
Nint 150bid	170	47.0	10.1	46.4	9.0	1.17	0.64	-0.09	2.43	0.98	0.89	-0.78	2.74	
Negative														
Placebo	109	46.1	10.3	46.0	9.1	1.75	0.79	0.20	3.30					
Nint 150bid	113	47.1	8.9	47.6	10.8	1.30	0.78	-0.23	2.82	-0.45	1.11	-2.63	1.73	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.6.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.7042
Placebo	75	44.8	10.4	45.6	10.4	2.29	0.90	0.51	4.06					
Nint 150bid	66	45.8	8.2	46.4	9.0	2.30	0.96	0.42	4.18	0.02	1.31	-2.56	2.59	
Female														
Placebo	210	46.0	9.7	44.7	9.8	0.20	0.58	-0.95	1.34					
Nint 150bid	217	47.4	10.0	47.2	10.0	0.80	0.58	-0.34	1.94	0.60	0.82	-1.01	2.22	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.6.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.2436
Placebo	227	44.8	9.4	44.4	10.0	0.43	0.55	-0.65	1.51					
Nint 150bid	221	46.6	9.5	46.7	9.8	1.28	0.56	0.19	2.37	0.85	0.78	-0.69	2.38	
>=65														
Placebo	58	49.1	11.1	47.8	9.6	2.33	1.13	0.11	4.55					
Nint 150bid	62	48.4	10.0	48.0	9.6	1.13	1.10	-1.03	3.29	-1.20	1.57	-4.29	1.89	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.6.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														0.2637
Placebo	185	46.6	9.5	46.2	9.8	1.24	0.60	0.06	2.43					
Nint 150bid	198	47.8	9.6	47.4	9.8	1.61	0.58	0.47	2.76	0.37	0.84	-1.28	2.01	
Asian														
Placebo	79	42.9	9.9	42.9	9.8	0.31	0.96	-1.57	2.19					
Nint 150bid	62	44.6	9.3	44.2	9.1	0.00	1.13	-2.21	2.22	-0.31	1.47	-3.20	2.59	
Black or African American														
Placebo	16	47.3	12.3	39.2	6.3	-3.34	2.00	-7.28	0.59					
Nint 150bid	18	46.7	10.2	50.8	10.6	1.44	1.95	-2.40	5.27	4.78	2.80	-0.72	10.29	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.6.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.2269
Placebo	69	41.9	9.6	41.5	9.1	0.42	1.02	-1.59	2.42					
Nint 150bid	59	44.0	9.3	43.6	9.1	-0.24	1.14	-2.47	2.00	-0.65	1.52	-3.64	2.33	
Europe														
Placebo	125	47.9	9.3	47.7	9.2	0.53	0.76	-0.97	2.03					
Nint 150bid	136	47.6	9.7	48.3	10.3	1.97	0.71	0.58	3.36	1.44	1.04	-0.60	3.48	
Canada and United States														
Placebo	73	44.6	10.0	43.5	10.8	0.85	0.91	-0.94	2.65					
Nint 150bid	68	47.3	9.4	46.7	8.8	1.00	0.95	-0.87	2.87	0.15	1.32	-2.44	2.73	
Rest of World														
Placebo	18	48.7	10.2	50.6	7.8	5.48	2.21	1.14	9.81					
Nint 150bid	20	51.1	9.2	46.9	10.2	0.44	2.35	-4.18	5.05	-5.04	3.22	-11.37	1.29	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.6.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (Dysp. Limit. Score) at week 100 by Mycophenolate use at baseline
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Yes														0.7844
Placebo	139	46.8	9.9	46.0	10.1	0.86	0.69	-0.50	2.22					
Nint 150bid	136	48.5	9.5	47.4	9.2	1.11	0.70	-0.26	2.48	0.25	0.98	-1.67	2.18	
No														
Placebo	146	44.5	9.8	44.0	9.8	0.76	0.70	-0.62	2.14					
Nint 150bid	147	45.6	9.6	46.4	10.3	1.40	0.71	-0.00	2.80	0.64	1.00	-1.32	2.59	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.6.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.9979
Placebo	144	46.8	10.6	46.1	10.3	1.10	0.70	-0.27	2.48					
Nint 150bid	149	48.1	9.7	47.7	9.3	1.51	0.69	0.14	2.87	0.41	0.98	-1.53	2.34	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	141	44.5	9.1	44.0	9.6	0.51	0.69	-0.85	1.88					
Nint 150bid	134	45.9	9.5	46.1	10.1	0.91	0.71	-0.48	2.31	0.40	0.99	-1.54	2.35	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.6.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.5617
Placebo	177	45.5	9.5	44.2	10.2	0.00	0.62	-1.22	1.23					
Nint 150bid	172	47.3	10.1	46.2	9.1	1.08	0.64	-0.17	2.33	1.07	0.89	-0.67	2.82	
Negative														
Placebo	110	46.3	9.7	45.6	9.3	1.10	0.78	-0.43	2.63					
Nint 150bid	113	46.2	9.2	47.3	10.8	1.35	0.77	-0.16	2.86	0.26	1.09	-1.89	2.41	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 15.6.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.4114
Placebo	76	44.2	8.5	44.6	9.8	1.61	0.90	-0.16	3.37					
Nint 150bid	66	45.3	8.2	45.4	8.8	1.48	0.94	-0.38	3.33	-0.13	1.29	-2.67	2.41	
Female														
Placebo	211	46.4	9.8	44.9	10.0	-0.02	0.58	-1.16	1.12					
Nint 150bid	219	47.3	10.2	47.2	10.1	1.11	0.58	-0.03	2.25	1.13	0.82	-0.48	2.74	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 15.6.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.7507
Placebo	229	45.3	9.1	44.6	10.0	0.24	0.54	-0.82	1.31					
Nint 150bid	222	46.5	10.1	46.3	9.8	1.12	0.55	0.04	2.21	0.88	0.77	-0.64	2.40	
>=65														
Placebo	58	47.9	10.8	45.6	9.6	1.20	1.13	-1.01	3.42					
Nint 150bid	63	48.0	8.7	48.0	9.8	1.53	1.08	-0.59	3.65	0.33	1.56	-2.74	3.39	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 15.6.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 100 by race
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														
Placebo	186	46.9	8.8	46.1	9.6	0.67	0.61	-0.52	1.87					0.9759
Nint 150bid	200	47.8	9.7	47.0	9.9	1.40	0.58	0.25	2.54	0.72	0.84	-0.93	2.37	
Asian														
Placebo	80	42.8	10.2	41.8	10.4	-0.20	0.96	-2.08	1.68					
Nint 150bid	62	43.9	8.9	43.9	9.1	0.63	1.14	-1.62	2.88	0.83	1.48	-2.08	3.74	
Black or African American														
Placebo	16	46.5	10.6	41.5	4.9	-0.90	2.02	-4.86	3.07					
Nint 150bid	18	47.3	11.1	51.4	10.6	0.48	2.03	-3.51	4.47	1.38	2.87	-4.26	7.01	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 15.6.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 100 by region
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.6217
Placebo	70	41.7	10.0	40.2	9.4	-0.42	1.01	-2.41	1.58					
Nint 150bid	59	43.0	8.5	43.5	8.9	0.48	1.15	-1.77	2.74	0.90	1.51	-2.08	3.87	
Europe														
Placebo	126	48.2	8.4	47.9	8.5	0.69	0.76	-0.81	2.19					
Nint 150bid	137	47.5	9.5	47.9	10.0	1.89	0.70	0.51	3.26	1.19	1.03	-0.84	3.22	
Canada and United States														
Placebo	73	44.8	9.7	43.5	10.5	0.40	0.90	-1.38	2.18					
Nint 150bid	69	47.1	10.1	46.2	9.3	0.83	0.95	-1.03	2.70	0.44	1.31	-2.14	3.01	
Rest of World														
Placebo	18	49.5	9.2	50.2	9.2	2.36	2.24	-2.05	6.77					
Nint 150bid	20	53.2	10.2	48.2	12.6	-0.92	2.38	-5.60	3.76	-3.28	3.26	-9.69	3.14	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 15.6.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (Func. Limit. Score) at week 100 by Mycophenolate use at baseline Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Yes														0.4716
Placebo	140	46.7	9.1	45.9	9.9	0.59	0.69	-0.76	1.94					
Nint 150bid	137	48.7	10.0	47.1	9.5	0.87	0.69	-0.49	2.23	0.28	0.97	-1.63	2.20	
No														
Placebo	147	44.9	9.8	43.6	9.8	0.29	0.69	-1.07	1.65					
Nint 150bid	148	45.2	9.2	46.2	10.1	1.57	0.70	0.19	2.95	1.28	0.98	-0.65	3.21	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 15.6.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 100 by SSc subtype Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.8096
Placebo	145	47.1	9.8	45.9	9.7	0.53	0.70	-0.84	1.90					
Nint 150bid	151	48.6	10.0	47.8	9.8	1.45	0.69	0.10	2.80	0.92	0.98	-1.00	2.84	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	142	44.5	9.1	43.7	10.0	0.33	0.69	-1.02	1.68					
Nint 150bid	134	44.9	9.1	45.4	9.7	0.92	0.71	-0.48	2.31	0.59	0.98	-1.34	2.52	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

4.15.7 Total population - EQ-5D-5L VAS score

Table 15.7.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.0353
Placebo	177	66.45	19.01	71.85	18.67	2.86	1.55	-0.19	5.90					
Nint 150bid	173	65.81	19.28	67.12	18.52	-1.57	1.59	-4.70	1.56	-4.43	2.22	-8.79	-0.06	
Negative														
Placebo	111	67.68	19.19	63.39	21.23	-6.30	1.92	-10.07	-2.53					
Nint 150bid	115	67.75	21.17	65.03	22.40	-3.35	1.89	-7.07	0.37	2.95	2.69	-2.35	8.25	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

Table 15.7.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.5990
Placebo	76	67.03	19.54	64.06	19.46	-3.89	2.21	-8.24	0.47					
Nint 150bid	67	65.61	18.52	64.52	20.22	-4.00	2.29	-8.49	0.50	-0.11	3.18	-6.36	6.14	
Female														
Placebo	212	66.89	18.93	70.47	20.14	0.55	1.46	-2.31	3.41					
Nint 150bid	221	66.88	20.51	67.00	20.21	-1.55	1.46	-4.42	1.31	-2.10	2.06	-6.15	1.95	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

Table 15.7.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.3342
Placebo	229	66.32	18.88	68.72	19.46	0.04	1.36	-2.63	2.71					
Nint 150bid	224	67.05	19.24	66.16	19.96	-2.33	1.38	-5.04	0.39	-2.36	1.94	-6.17	1.44	
>=65														
Placebo	59	69.25	19.74	67.53	22.93	-4.24	2.79	-9.73	1.25					
Nint 150bid	64	64.95	22.73	66.62	21.35	-2.41	2.71	-7.73	2.92	1.83	3.88	-5.80	9.47	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

Table 15.7.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.3573
Placebo	186	64.81	18.65	65.27	20.23	-2.57	1.52	-5.56	0.43					
Nint 150bid	201	63.68	20.20	65.18	20.79	-2.61	1.45	-5.47	0.25	-0.04	2.10	-4.18	4.09	
Asian														
Placebo	81	71.90	18.72	72.74	18.51	1.01	2.35	-3.61	5.63					
Nint 150bid	62	74.34	17.57	66.93	20.05	-3.96	2.92	-9.71	1.79	-4.97	3.74	-12.32	2.39	
Black or African American														
Placebo	16	70.63	20.40	87.00	9.49	9.40	5.09	-0.61	19.41					
Nint 150bid	20	70.90	19.67	71.17	14.52	1.99	4.66	-7.18	11.16	-7.41	6.89	-20.95	6.13	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

Table 15.7.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.6615
Placebo	71	72.80	17.68	73.68	19.16	1.14	2.49	-3.75	6.04					
Nint 150bid	59	74.90	17.85	67.00	20.14	-4.10	2.92	-9.85	1.65	-5.24	3.82	-12.76	2.27	
Europe														
Placebo	126	61.80	17.82	62.13	17.88	-3.67	1.92	-7.45	0.11					
Nint 150bid	140	63.51	19.18	63.20	19.75	-3.15	1.74	-6.58	0.27	0.51	2.58	-4.56	5.59	
Canada and United States														
Placebo	73	71.89	19.17	73.79	20.88	1.87	2.25	-2.54	6.29					
Nint 150bid	69	68.55	20.99	71.47	21.01	0.27	2.35	-4.36	4.90	-1.60	3.23	-7.96	4.75	
Rest of World														
Placebo	18	59.44	21.24	61.57	24.17	-0.05	5.86	-11.58	11.47					
Nint 150bid	20	56.75	20.66	64.50	14.95	-2.87	6.26	-15.18	9.44	-2.82	8.57	-19.67	14.03	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

Table 15.7.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by Mycophenolate use at baseline
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														0.2437
Placebo	140	65.78	19.24	67.21	18.90	-0.98	1.73	-4.37	2.42					
Nint 150bid	139	64.52	19.60	68.24	19.25	-0.57	1.71	-3.93	2.78	0.40	2.43	-4.37	5.18	
No														
Placebo	148	68.01	18.89	69.76	21.25	-0.59	1.72	-3.97	2.79					
Nint 150bid	149	68.51	20.32	64.06	21.08	-4.23	1.77	-7.71	-0.75	-3.64	2.46	-8.48	1.21	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

Table 15.7.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.7051
Placebo	146	62.77	17.99	65.45	19.54	-1.64	1.75	-5.09	1.80					
Nint 150bid	153	63.01	19.94	63.90	19.91	-2.47	1.72	-5.85	0.91	-0.83	2.44	-5.63	3.98	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	142	71.20	19.24	71.37	20.31	0.07	1.71	-3.30	3.44					
Nint 150bid	135	70.63	19.45	68.79	20.29	-2.07	1.79	-5.58	1.45	-2.14	2.46	-6.97	2.69	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

4.15.8 Total population - Global VAS score

Table 15.8.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.7373
Placebo	175	6.25	1.97	6.54	2.18	0.08	0.19	-0.28	0.45					
Nint 150bid	170	5.80	2.16	5.93	2.12	-0.24	0.19	-0.62	0.14	-0.32	0.27	-0.85	0.20	
Negative														
Placebo	111	6.43	2.01	6.44	2.23	-0.05	0.23	-0.50	0.41					
Nint 150bid	114	6.34	2.13	5.86	2.42	-0.51	0.23	-0.96	-0.06	-0.46	0.32	-1.10	0.17	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.0943
Placebo	76	6.07	1.91	6.01	2.11	-0.23	0.26	-0.75	0.29					
Nint 150bid	65	5.85	1.91	6.07	2.11	-0.07	0.28	-0.62	0.47	0.16	0.38	-0.60	0.91	
Female														
Placebo	210	6.40	2.01	6.71	2.20	0.15	0.17	-0.19	0.49					
Nint 150bid	219	6.06	2.23	5.83	2.30	-0.45	0.17	-0.79	-0.12	-0.60	0.24	-1.08	-0.12	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.5747
Placebo	227	6.21	2.01	6.47	2.18	0.09	0.16	-0.23	0.41					
Nint 150bid	221	6.08	2.11	5.89	2.20	-0.35	0.16	-0.68	-0.03	-0.44	0.23	-0.90	0.01	
>=65														
Placebo	59	6.74	1.84	6.60	2.27	-0.20	0.33	-0.84	0.44					
Nint 150bid	63	5.78	2.34	5.91	2.41	-0.35	0.32	-0.98	0.28	-0.15	0.46	-1.05	0.75	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.0085
Placebo	185	6.28	1.93	6.27	2.23	-0.17	0.18	-0.52	0.18					
Nint 150bid	199	5.89	2.20	6.06	2.10	-0.17	0.17	-0.51	0.16	-0.00	0.25	-0.48	0.48	
Asian														
Placebo	81	6.48	2.02	6.70	2.16	0.24	0.27	-0.30	0.77					
Nint 150bid	62	6.41	2.06	5.01	2.65	-1.24	0.34	-1.90	-0.58	-1.48	0.43	-2.33	-0.63	
Black or African American														
Placebo	15	6.25	2.41	8.08	1.09	1.26	0.59	0.10	2.42					
Nint 150bid	18	5.80	2.03	5.96	2.19	0.13	0.55	-0.95	1.21	-1.13	0.81	-2.72	0.46	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.0556
Placebo	71	6.60	1.89	6.80	2.17	0.24	0.29	-0.33	0.81					
Nint 150bid	59	6.40	2.08	5.09	2.76	-1.07	0.34	-1.73	-0.40	-1.31	0.44	-2.18	-0.43	
Europe														
Placebo	126	5.97	1.85	5.83	2.04	-0.39	0.22	-0.82	0.05					
Nint 150bid	138	5.83	2.09	5.81	1.99	-0.24	0.21	-0.64	0.17	0.15	0.30	-0.44	0.74	
Canada and United States														
Placebo	71	7.00	1.94	7.32	2.03	0.41	0.27	-0.12	0.94					
Nint 150bid	67	6.41	2.36	6.55	2.26	-0.06	0.28	-0.60	0.49	-0.47	0.38	-1.23	0.29	
Rest of World														
Placebo	18	4.88	2.29	5.58	2.88	0.49	0.68	-0.84	1.82					
Nint 150bid	20	4.88	1.70	6.11	1.40	-0.24	0.72	-1.65	1.18	-0.73	0.99	-2.67	1.21	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by Mycophenolate use at baseline
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Yes														0.0977
Placebo	139	6.36	2.01	6.51	2.08	-0.03	0.20	-0.43	0.37					
Nint 150bid	136	5.88	2.28	6.21	2.00	-0.07	0.20	-0.47	0.33	-0.05	0.29	-0.61	0.52	
No														
Placebo	147	6.28	1.97	6.48	2.31	0.09	0.20	-0.31	0.49					
Nint 150bid	148	6.14	2.05	5.57	2.43	-0.63	0.21	-1.04	-0.23	-0.72	0.29	-1.29	-0.16	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.6605
Placebo	145	5.85	1.94	6.12	2.08	-0.17	0.21	-0.58	0.24					
Nint 150bid	151	5.52	2.13	5.57	2.09	-0.45	0.21	-0.86	-0.04	-0.28	0.29	-0.85	0.29	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	141	6.80	1.92	6.85	2.24	0.23	0.20	-0.18	0.63					
Nint 150bid	133	6.58	2.06	6.25	2.35	-0.24	0.21	-0.65	0.18	-0.46	0.29	-1.03	0.11	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.0285
Placebo	177	5.97	1.92	6.69	1.94	0.43	0.18	0.07	0.78					
Nint 150bid	172	6.12	2.07	6.28	1.86	-0.07	0.19	-0.44	0.29	-0.50	0.26	-1.01	0.01	
Negative														
Placebo	109	6.53	1.91	6.40	2.18	-0.08	0.22	-0.52	0.35					
Nint 150bid	115	6.36	2.04	6.65	2.11	0.31	0.22	-0.12	0.74	0.39	0.31	-0.22	1.00	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.1361
Placebo	75	6.24	1.87	6.10	2.11	-0.26	0.26	-0.76	0.25					
Nint 150bid	66	5.95	2.10	6.34	2.19	0.09	0.27	-0.44	0.62	0.34	0.37	-0.38	1.07	
Female														
Placebo	211	6.16	1.96	6.79	1.97	0.42	0.17	0.09	0.75					
Nint 150bid	221	6.29	2.04	6.48	1.87	0.10	0.17	-0.23	0.43	-0.31	0.24	-0.78	0.15	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.5360
Placebo	228	6.12	1.97	6.60	2.01	0.31	0.16	-0.00	0.61					
Nint 150bid	223	6.22	1.99	6.43	1.95	0.11	0.16	-0.21	0.42	-0.20	0.22	-0.64	0.24	
>=65														
Placebo	58	6.40	1.76	6.49	2.18	-0.10	0.32	-0.73	0.52					
Nint 150bid	64	6.20	2.27	6.47	2.07	0.00	0.31	-0.61	0.61	0.11	0.44	-0.76	0.98	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.7724
Placebo	185	6.31	1.87	6.45	2.07	0.03	0.17	-0.31	0.38					
Nint 150bid	200	6.07	2.02	6.40	1.97	-0.03	0.17	-0.36	0.30	-0.06	0.24	-0.54	0.42	
Asian														
Placebo	80	5.97	2.08	6.73	2.00	0.54	0.27	0.01	1.06					
Nint 150bid	62	6.43	2.30	6.02	2.14	0.14	0.33	-0.51	0.79	-0.40	0.43	-1.24	0.44	
Black or African American														
Placebo	16	6.05	1.54	7.55	1.51	0.79	0.58	-0.35	1.93					
Nint 150bid	20	6.70	1.59	7.29	1.12	0.81	0.56	-0.29	1.91	0.02	0.80	-1.56	1.60	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by region
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.8784
Placebo	70	6.01	2.12	6.73	2.07	0.56	0.28	0.00	1.11					
Nint 150bid	59	6.52	2.27	6.05	2.16	0.17	0.33	-0.48	0.83	-0.39	0.44	-1.24	0.47	
Europe														
Placebo	126	5.98	1.83	6.14	2.02	-0.16	0.22	-0.58	0.27					
Nint 150bid	139	5.95	1.91	6.06	1.97	-0.20	0.20	-0.59	0.20	-0.04	0.30	-0.62	0.54	
Canada and United States														
Placebo	72	6.92	1.64	7.15	1.96	0.47	0.26	-0.05	0.99					
Nint 150bid	69	7.00	1.81	7.35	1.66	0.54	0.28	-0.00	1.09	0.07	0.38	-0.67	0.81	
Rest of World														
Placebo	18	5.27	2.18	5.89	1.77	0.45	0.67	-0.86	1.76					
Nint 150bid	20	4.46	1.80	6.47	0.99	0.44	0.71	-0.96	1.83	-0.01	0.96	-1.91	1.88	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by Mycophenolate use at baseline
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Yes														0.9620
Placebo	139	6.20	1.89	6.63	1.92	0.31	0.20	-0.08	0.70					
Nint 150bid	138	6.12	1.98	6.70	1.86	0.17	0.20	-0.22	0.57	-0.14	0.28	-0.69	0.42	
No														
Placebo	147	6.16	1.98	6.52	2.15	0.15	0.20	-0.24	0.53					
Nint 150bid	149	6.30	2.13	6.15	2.05	-0.01	0.20	-0.41	0.39	-0.16	0.28	-0.71	0.40	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.8.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by SSc subtype
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.5864
Placebo	144	5.79	1.92	6.12	1.99	-0.15	0.20	-0.54	0.24					
Nint 150bid	152	5.71	2.03	5.99	1.96	-0.17	0.20	-0.56	0.22	-0.02	0.28	-0.57	0.53	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	142	6.57	1.87	7.01	1.99	0.59	0.19	0.21	0.97					
Nint 150bid	135	6.79	1.93	6.90	1.88	0.35	0.20	-0.05	0.75	-0.24	0.28	-0.79	0.31	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Teil II: Non-MMF-Population

B) Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Subgruppenanalysen für stetige Endpunkt-Auswertungen

Subgruppen ATA-Status, Geschlecht, Alter, Abstammung, Region, SSc-Subtyp

Table 15.9.1 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive										0.8586
Placebo	89	-107.9	20.4	-148.1	-67.7					
Nint 150bid	89	-50.5	20.6	-91.1	-9.9	57.40	29.03	0.25	114.56	
Negative										
Placebo	59	-125.3	24.4	-173.4	-77.3					
Nint 150bid	60	-59.8	25.6	-110.1	-9.4	65.55	35.31	-3.99	135.09	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.9.2 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Male										0.4967
Placebo	37	-139.3	33.4	-205.1	-73.4					
Nint 150bid	30	-51.7	37.7	-126.0	22.5	87.53	46.21	-3.52	178.58	
Female										
Placebo	111	-106.6	18.5	-143.1	-70.1					
Nint 150bid	119	-55.0	18.4	-91.2	-18.8	51.56	25.65	1.05	102.06	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.9.3 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65)/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
<65										0.6366
Placebo	110	-119.2	18.2	-155.2	-83.3					
Nint 150bid	113	-52.3	18.3	-88.4	-16.2	66.90	25.76	16.17	117.62	
>=65										
Placebo	38	-102.7	30.8	-163.4	-42.1					
Nint 150bid	36	-60.5	33.6	-126.6	5.6	42.23	45.41	-47.19	131.64	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.9.4 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
0.6505										
White										
Placebo	78	-130.8	22.3	-174.8	-86.8					
Nint 150bid	89	-54.2	21.0	-95.7	-12.8	76.60	30.21	17.11	136.08	
Asian										
Placebo	62	-106.1	23.7	-152.8	-59.5					
Nint 150bid	53	-55.8	27.7	-110.4	-1.2	50.33	36.22	-21.00	121.67	
Black or African American										
Placebo	7	-31.1	72.7	-174.3	112.1					
Nint 150bid	6	-44.5	75.2	-192.7	103.6	-13.39	104.28	-218.87	192.08	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.9.5 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia										0.4166
Placebo	59	-102.0	24.4	-150.0	-53.9					
Nint 150bid	52	-57.6	27.9	-112.6	-2.6	44.37	36.75	-28.01	116.74	
Europe										
Placebo	68	-132.0	24.1	-179.5	-84.6					
Nint 150bid	76	-41.9	22.7	-86.6	2.8	90.08	32.52	26.03	154.13	
Canada and United States										
Placebo	16	-84.6	47.4	-178.0	8.7					
Nint 150bid	12	-115.5	53.2	-220.3	-10.6	-30.82	71.38	-171.46	109.81	
Rest of World										
Placebo	5	-153.8	85.3	-321.8	14.1					
Nint 150bid	9	-43.3	74.4	-189.6	103.1	110.55	113.18	-112.23	333.34	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.9.6 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc										0.5688
Placebo	72	-130.4	22.7	-175.1	-85.7					
Nint 150bid	74	-56.1	23.3	-101.9	-10.2	74.34	32.51	10.31	138.37	
Limited cutaneous SSc										
Placebo	76	-101.1	21.6	-143.6	-58.7					
Nint 150bid	75	-52.4	22.1	-95.9	-8.8	48.77	30.88	-12.04	109.59	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 15.10.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.9822
Placebo	88	11.2	9.1	10.6	7.3	-1.16	0.84	-2.81	0.49					
Nint 150bid	89	11.1	9.3	9.0	6.6	-1.62	0.83	-3.27	0.02	-0.46	1.18	-2.79	1.87	
Negative														
Placebo	59	9.5	9.4	8.8	10.2	-2.00	0.93	-3.85	-0.15					
Nint 150bid	60	9.1	8.1	6.5	6.5	-2.42	0.99	-4.38	-0.47	-0.42	1.36	-3.11	2.27	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.10.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.0518
Placebo	37	8.8	6.2	11.0	10.7	0.30	1.13	-1.94	2.54					
Nint 150bid	30	11.6	8.4	9.5	5.3	-2.82	1.25	-5.29	-0.36	-3.12	1.68	-6.45	0.21	
Female														
Placebo	110	11.1	10.0	9.1	7.8	-2.28	0.74	-3.75	-0.82					
Nint 150bid	119	9.9	9.0	7.2	7.1	-1.51	0.74	-2.98	-0.04	0.78	1.05	-1.30	2.85	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.10.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.4671
Placebo	109	11.4	9.8	10.1	9.4	-1.28	0.71	-2.69	0.12					
Nint 150bid	113	10.9	8.7	8.7	6.6	-2.04	0.69	-3.40	-0.67	-0.75	0.99	-2.71	1.20	
>=65														
Placebo	38	8.0	7.0	8.7	6.9	-2.48	1.23	-4.91	-0.05					
Nint 150bid	36	8.3	9.1	1.8	1.7	-1.56	1.65	-4.82	1.69	0.92	2.06	-3.16	4.99	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.10.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
0.6655														
White														
Placebo	77	10.7	9.1	12.2	9.3	-0.27	0.88	-2.02	1.49					
Nint 150bid	89	11.1	8.6	8.0	6.1	-1.67	0.81	-3.28	-0.06	-1.41	1.20	-3.78	0.97	
Asian														
Placebo	62	9.1	8.1	6.0	6.6	-2.97	0.95	-4.85	-1.09					
Nint 150bid	53	8.9	9.2	6.5	7.7	-2.69	1.15	-4.96	-0.42	0.28	1.48	-2.65	3.22	
Black or African American														
Placebo	7	21.9	13.9	14.7	10.3	-1.10	2.55	-6.15	3.95					
Nint 150bid	6	11.8	8.5	15.5	4.9	-1.11	2.84	-6.73	4.51	-0.01	3.77	-7.48	7.45	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure.
 Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
 Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).
 Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.10.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.7058
Placebo	59	9.4	8.1	6.3	6.8	-3.06	0.99	-5.01	-1.11					
Nint 150bid	52	9.0	9.3	6.5	7.7	-2.77	1.16	-5.08	-0.47	0.29	1.52	-2.72	3.30	
Europe														
Placebo	68	10.5	9.1	11.5	8.6	-0.69	0.94	-2.54	1.16					
Nint 150bid	76	10.9	8.8	9.3	6.6	-1.68	0.89	-3.43	0.07	-0.99	1.28	-3.53	1.55	
Canada and United States														
Placebo	16	12.8	13.3	15.0	14.1	0.10	1.93	-3.72	3.92					
Nint 150bid	12	7.3	7.0	5.6	4.4	-2.55	1.92	-6.36	1.26	-2.65	2.74	-8.07	2.77	
Rest of World														
Placebo	4	17.8	6.6	11.0		0.66	4.11	-7.50	8.82					
Nint 150bid	9	16.8	5.3	8.0		3.52	3.52	-3.45	10.50	2.86	5.40	-7.84	13.57	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.10.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.2118
Placebo	71	16.5	9.6	16.4	8.1	0.89	1.03	-1.15	2.93					
Nint 150bid	74	16.2	8.6	11.0	7.1	-0.84	0.99	-2.80	1.12	-1.73	1.27	-4.25	0.79	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	76	4.9	3.9	4.1	4.1	-3.40	0.91	-5.20	-1.59					
Nint 150bid	75	4.4	3.9	5.4	5.0	-2.94	0.93	-4.77	-1.10	0.46	1.19	-1.89	2.81	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

Table 15.11.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.8688
Placebo	88	35.67	22.17	32.79	21.10	-0.76	2.00	-4.71	3.19					
Nint 150bid	87	39.40	19.80	39.72	19.29	0.52	2.03	-3.48	4.52	1.28	2.86	-4.36	6.91	
Negative														
Placebo	57	40.97	21.25	35.89	20.80	-0.51	2.43	-5.30	4.28					
Nint 150bid	58	35.79	19.55	38.59	21.60	1.52	2.50	-3.42	6.46	2.03	3.49	-4.86	8.91	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.11.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.8323
Placebo	37	42.69	15.84	46.32	19.37	4.46	2.82	-1.10	10.03					
Nint 150bid	29	39.94	19.84	42.39	17.30	5.43	3.02	-0.53	11.40	0.97	4.13	-7.19	9.13	
Female														
Placebo	108	36.06	23.44	28.69	19.37	-2.83	1.80	-6.38	0.72					
Nint 150bid	116	37.46	19.74	37.89	21.24	-0.83	1.81	-4.39	2.74	2.00	2.56	-3.04	7.05	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.11.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.2306
Placebo	108	37.84	21.53	33.98	21.48	-1.83	1.77	-5.32	1.66					
Nint 150bid	110	37.09	19.18	37.97	19.01	1.23	1.77	-2.25	4.72	3.06	2.50	-1.87	7.99	
>=65														
Placebo	37	37.49	23.21	34.28	19.40	2.93	3.19	-3.35	9.22					
Nint 150bid	35	40.67	21.36	44.93	24.31	-0.48	3.53	-7.44	6.48	-3.42	4.77	-12.82	5.99	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.11.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.5629
Placebo	76	41.69	20.67	39.81	21.01	2.56	2.12	-1.62	6.74					
Nint 150bid	86	39.67	19.53	42.20	20.12	3.57	1.99	-0.35	7.50	1.02	2.90	-4.71	6.74	
Asian														
Placebo	61	33.24	21.72	29.99	18.39	-3.57	2.30	-8.10	0.96					
Nint 150bid	52	35.58	19.70	33.40	17.62	-3.75	2.68	-9.03	1.53	-0.18	3.53	-7.14	6.79	
Black or African American														
Placebo	7	30.08	28.72	2.56	2.52	-12.84	7.63	-27.89	2.20					
Nint 150bid	6	36.67	24.18	41.98	33.07	-1.34	6.91	-14.98	12.31	11.51	10.34	-8.90	31.92	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.11.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.5279
Placebo	58	33.82	21.86	29.99	18.39	-3.39	2.28	-7.90	1.11					
Nint 150bid	51	35.17	19.66	33.40	17.62	-3.59	2.65	-8.83	1.65	-0.20	3.50	-7.11	6.72	
Europe														
Placebo	67	42.34	20.85	41.47	19.83	2.84	2.33	-1.76	7.44					
Nint 150bid	73	37.29	18.75	40.03	19.71	3.61	2.08	-0.49	7.72	0.77	3.13	-5.39	6.94	
Canada and United States														
Placebo	15	31.47	24.44	23.38	26.89	-6.26	4.35	-14.85	2.32					
Nint 150bid	12	44.04	23.78	48.53	26.75	3.67	5.11	-6.42	13.75	9.93	6.73	-3.36	23.22	
Rest of World														
Placebo	5	40.80	21.02	39.65	18.34	9.41	8.93	-8.21	27.04					
Nint 150bid	9	50.99	18.32	61.32	11.04	3.27	8.53	-13.55	20.09	-6.15	12.37	-30.54	18.25	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.11.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.4435
Placebo	71	37.92	23.46	31.31	19.78	-1.11	2.21	-5.48	3.25					
Nint 150bid	71	41.34	20.27	43.06	21.02	2.33	2.30	-2.21	6.88	3.45	3.19	-2.85	9.74	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	74	37.59	20.43	36.72	21.86	-0.30	2.16	-4.57	3.98					
Nint 150bid	74	34.70	18.72	35.95	18.91	-0.25	2.17	-4.52	4.02	0.05	3.06	-5.98	6.08	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure.
 Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
 Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).
 A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.12.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	_Baseline_		_Week 100_		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.5193
Placebo	89	0.27	0.75	0.16	0.69	0.16	0.17	-0.18	0.50					
Nint 150bid	89	0.24	0.72	0.00	0.00	0.52	0.17	0.18	0.86	0.36	0.24	-0.12	0.84	
Negative														
Placebo	59	0.07	0.37	0.28	1.18	0.26	0.20	-0.13	0.65					
Nint 150bid	60	0.02	0.13	0.27	0.80	0.38	0.20	-0.03	0.79	0.12	0.28	-0.44	0.68	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.12.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	_Baseline_		_Week 100_		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.1628
Placebo	37	0.11	0.46	0.67	1.61	0.18	0.23	-0.27	0.64					
Nint 150bid	30	0.07	0.37	0.00	0.00	0.02	0.25	-0.48	0.53	-0.16	0.34	-0.84	0.52	
Female														
Placebo	111	0.22	0.68	0.00	0.00	0.21	0.15	-0.09	0.50					
Nint 150bid	119	0.17	0.62	0.17	0.64	0.61	0.15	0.32	0.91	0.40	0.21	-0.01	0.82	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.12.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	_Baseline_		_Week 100_		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.9883
Placebo	110	0.24	0.70	0.29	1.08	0.23	0.15	-0.06	0.52					
Nint 150bid	113	0.18	0.63	0.13	0.56	0.53	0.14	0.25	0.82	0.30	0.20	-0.11	0.71	
>=65														
Placebo	38	0.05	0.32	0.00	0.00	0.12	0.25	-0.38	0.62					
Nint 150bid	36	0.06	0.33	0.00	0.00	0.43	0.32	-0.21	1.07	0.31	0.40	-0.50	1.12	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.12.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	_Baseline_		_Week 100_		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.8821
Placebo	78	0.17	0.57	0.44	1.34	0.26	0.18	-0.11	0.63					
Nint 150bid	89	0.16	0.64	0.18	0.66	0.59	0.17	0.25	0.94	0.33	0.25	-0.17	0.83	
Asian														
Placebo	62	0.18	0.64	0.00	0.00	0.09	0.20	-0.30	0.49					
Nint 150bid	53	0.15	0.50	0.00	0.00	0.31	0.23	-0.16	0.78	0.22	0.30	-0.40	0.83	
Black or African American														
Placebo	7	0.57	1.13	0.00	0.00	0.48	0.57	-0.67	1.63					
Nint 150bid	6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.42	0.59	-0.77	1.62	-0.05	0.82	-1.72	1.61	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.12.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	_Baseline_		_Week 100_		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.0096
Placebo	59	0.19	0.66	0.00	0.00	0.10	0.16	-0.22	0.42					
Nint 150bid	52	0.15	0.50	0.00	0.00	0.11	0.18	-0.25	0.48	0.02	0.24	-0.47	0.50	
Europe														
Placebo	68	0.21	0.61	0.47	1.37	0.18	0.15	-0.12	0.48					
Nint 150bid	76	0.18	0.69	0.05	0.23	0.29	0.14	0.00	0.58	0.11	0.21	-0.31	0.53	
Canada and United States														
Placebo	16	0.19	0.75	0.00	0.00	0.37	0.32	-0.26	1.00					
Nint 150bid	12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.46	0.32	-0.18	1.10	0.09	0.45	-0.81	0.99	
Rest of World														
Placebo	5	0.00	0.00	0.00		0.22	0.59	-0.95	1.40					
Nint 150bid	9	0.00	0.00	3.00		3.12	0.52	2.08	4.17	2.90	0.79	1.32	4.47	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.12.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.3409
Placebo	72	0.26	0.75	0.47	1.37	0.22	0.18	-0.14	0.59					
Nint 150bid	74	0.27	0.76	0.19	0.75	0.65	0.18	0.28	1.01	0.42	0.26	-0.09	0.94	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	76	0.12	0.49	0.00	0.00	0.18	0.17	-0.17	0.52					
Nint 150bid	75	0.03	0.23	0.05	0.23	0.26	0.18	-0.10	0.62	0.08	0.25	-0.41	0.57	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

Table 15.13.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.1768
Placebo	87	0.41	0.55	0.36	0.52	0.091	0.061	-0.028	0.210					
Nint 150bid	88	0.56	0.65	0.53	0.56	0.057	0.060	-0.062	0.175	-0.034	0.086	-0.203	0.134	
Negative														
Placebo	58	0.66	0.64	0.61	0.75	0.068	0.070	-0.070	0.207					
Nint 150bid	58	0.42	0.60	0.59	0.64	0.216	0.074	0.070	0.362	0.148	0.102	-0.054	0.350	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.13.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.6873
Placebo	35	0.38	0.48	0.48	0.60	0.080	0.089	-0.095	0.255					
Nint 150bid	29	0.35	0.49	0.43	0.54	0.072	0.092	-0.110	0.255	-0.007	0.128	-0.259	0.245	
Female														
Placebo	110	0.55	0.62	0.46	0.65	0.081	0.054	-0.025	0.186					
Nint 150bid	117	0.54	0.66	0.61	0.61	0.134	0.055	0.025	0.242	0.053	0.077	-0.099	0.204	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.13.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.3590
Placebo	109	0.47	0.56	0.42	0.56	0.028	0.053	-0.076	0.132					
Nint 150bid	110	0.45	0.57	0.50	0.54	0.110	0.053	0.005	0.215	0.081	0.074	-0.065	0.228	
>=65														
Placebo	36	0.64	0.69	0.64	0.83	0.243	0.094	0.056	0.429					
Nint 150bid	36	0.68	0.79	0.76	0.72	0.180	0.101	-0.019	0.379	-0.062	0.138	-0.334	0.209	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.13.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.1373
Placebo	77	0.65	0.62	0.73	0.67	0.217	0.063	0.093	0.341					
Nint 150bid	87	0.63	0.70	0.61	0.60	0.140	0.059	0.023	0.257	-0.077	0.086	-0.246	0.092	
Asian														
Placebo	60	0.31	0.48	0.22	0.48	-0.060	0.068	-0.195	0.075					
Nint 150bid	52	0.33	0.49	0.45	0.58	0.084	0.079	-0.073	0.240	0.144	0.104	-0.061	0.349	
Black or African American														
Placebo	7	0.55	0.68	0.03	0.06	-0.172	0.204	-0.574	0.229					
Nint 150bid	6	0.35	0.53	0.72	0.56	0.185	0.207	-0.224	0.593	0.357	0.290	-0.216	0.930	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.13.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.3139
Placebo	57	0.31	0.49	0.22	0.49	-0.048	0.070	-0.186	0.090					
Nint 150bid	51	0.30	0.44	0.45	0.58	0.082	0.080	-0.076	0.240	0.130	0.105	-0.078	0.338	
Europe														
Placebo	68	0.69	0.63	0.72	0.66	0.207	0.068	0.072	0.342					
Nint 150bid	75	0.58	0.67	0.57	0.60	0.135	0.062	0.012	0.258	-0.072	0.092	-0.254	0.110	
Canada and United States														
Placebo	15	0.43	0.57	0.40	0.66	-0.012	0.132	-0.273	0.249					
Nint 150bid	11	0.69	0.73	0.80	0.53	0.226	0.156	-0.082	0.533	0.237	0.205	-0.167	0.641	
Rest of World														
Placebo	5	0.53	0.70	0.81	0.97	0.390	0.272	-0.147	0.928					
Nint 150bid	9	0.83	0.88	1.00		0.128	0.351	-0.563	0.820	-0.262	0.444	-1.138	0.614	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.13.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.4608
Placebo	70	0.63	0.67	0.49	0.67	0.090	0.066	-0.040	0.219					
Nint 150bid	72	0.71	0.70	0.78	0.68	0.179	0.069	0.044	0.314	0.089	0.095	-0.097	0.276	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	75	0.40	0.49	0.44	0.60	0.078	0.064	-0.049	0.204					
Nint 150bid	74	0.30	0.48	0.35	0.40	0.070	0.066	-0.060	0.200	-0.008	0.091	-0.187	0.172	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 15.13.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.2341
Placebo	85	2.52	2.39	1.94	2.49	-0.408	0.335	-1.069	0.253					
Nint 150bid	80	2.71	2.63	2.18	2.20	-0.271	0.353	-0.967	0.426	0.137	0.486	-0.823	1.097	
Negative														
Placebo	56	2.69	2.48	2.12	2.60	-0.393	0.395	-1.174	0.387					
Nint 150bid	55	2.44	2.73	2.91	3.15	0.654	0.434	-0.203	1.510	1.047	0.586	-0.110	2.204	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.5336
Placebo	33	2.08	2.12	2.28	2.65	-0.206	0.511	-1.215	0.803					
Nint 150bid	27	2.14	2.59	2.01	2.40	-0.089	0.511	-1.098	0.920	0.117	0.720	-1.305	1.540	
Female														
Placebo	108	2.75	2.49	1.92	2.49	-0.467	0.299	-1.057	0.124					
Nint 150bid	108	2.72	2.69	2.69	2.72	0.180	0.331	-0.474	0.834	0.647	0.446	-0.235	1.528	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.9001
Placebo	106	2.57	2.41	2.15	2.65	-0.292	0.296	-0.877	0.292					
Nint 150bid	102	2.61	2.73	2.56	2.74	0.235	0.311	-0.379	0.849	0.528	0.429	-0.319	1.375	
>=65														
Placebo	35	2.65	2.50	1.60	2.08	-0.746	0.518	-1.770	0.277					
Nint 150bid	33	2.58	2.52	2.14	2.21	-0.331	0.590	-1.497	0.834	0.415	0.785	-1.135	1.965	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														0.0595
Placebo	72	2.89	2.41	2.42	2.59	-0.032	0.365	-0.752	0.688					
Nint 150bid	76	3.06	2.87	2.22	2.46	-0.159	0.364	-0.878	0.559	-0.128	0.515	-1.145	0.890	
Asian														
Placebo	61	2.11	2.31	1.35	2.00	-0.989	0.381	-1.742	-0.237					
Nint 150bid	53	1.87	2.04	2.76	3.05	0.556	0.458	-0.348	1.461	1.545	0.594	0.372	2.719	
Black or African American														
Placebo	7	3.15	2.85	4.07	4.60	1.041	1.157	-1.243	3.326					
Nint 150bid	5	3.79	3.87	3.46	1.60	-0.234	1.185	-2.574	2.107	-1.275	1.650	-4.533	1.984	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.0050
Placebo	59	2.15	2.34	1.35	2.00	-0.958	0.377	-1.702	-0.214					
Nint 150bid	52	1.89	2.06	2.76	3.05	0.506	0.452	-0.388	1.399	1.464	0.587	0.304	2.623	
Europe														
Placebo	63	3.30	2.53	3.12	2.82	0.486	0.404	-0.313	1.284					
Nint 150bid	67	2.91	2.70	2.17	2.21	-0.325	0.370	-1.055	0.405	-0.810	0.547	-1.891	0.270	
Canada and United States														
Placebo	16	1.42	1.55	0.96	2.33	-1.228	0.729	-2.668	0.213					
Nint 150bid	12	2.79	3.63	3.10	3.25	1.086	0.860	-0.614	2.785	2.313	1.127	0.087	4.540	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations. The 'Rest of the world'-category has been removed due to numerical instabilities in the model caused by sparse population of this category.

Table 15.13.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.5587
Placebo	69	2.88	2.41	2.43	2.65	-0.037	0.370	-0.767	0.692					
Nint 150bid	66	3.51	2.81	2.80	2.52	0.236	0.414	-0.582	1.053	0.273	0.553	-0.820	1.366	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	72	2.31	2.42	1.63	2.37	-0.742	0.357	-1.448	-0.037					
Nint 150bid	69	1.73	2.22	2.22	2.72	-0.026	0.373	-0.762	0.710	0.716	0.513	-0.298	1.730	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.7718
Placebo	85	1.10	1.94	1.49	2.28	0.360	0.354	-0.339	1.058					
Nint 150bid	80	1.96	2.51	3.34	2.87	1.428	0.370	0.697	2.160	1.069	0.516	0.049	2.088	
Negative														
Placebo	55	1.63	2.14	1.58	2.00	0.377	0.417	-0.446	1.200					
Nint 150bid	54	1.54	2.72	3.00	3.31	1.678	0.453	0.784	2.572	1.301	0.616	0.085	2.517	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.8081
Placebo	33	0.53	1.11	1.57	1.86	0.433	0.543	-0.638	1.504					
Nint 150bid	27	1.58	2.28	3.02	3.35	1.732	0.538	0.670	2.795	1.299	0.767	-0.215	2.814	
Female														
Placebo	107	1.55	2.19	1.51	2.26	0.337	0.312	-0.279	0.954					
Nint 150bid	107	1.84	2.67	3.29	2.92	1.420	0.342	0.744	2.096	1.083	0.465	0.165	2.000	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.0312
Placebo	105	1.33	2.00	1.74	2.26	0.520	0.306	-0.084	1.124					
Nint 150bid	102	1.81	2.62	2.96	2.85	1.226	0.321	0.591	1.860	0.706	0.446	-0.176	1.587	
>=65														
Placebo	35	1.22	2.16	0.89	1.70	-0.134	0.537	-1.194	0.925					
Nint 150bid	32	1.72	2.53	4.13	3.59	2.564	0.602	1.375	3.753	2.698	0.805	1.109	4.287	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.4249
Placebo	71	1.41	2.06	2.06	2.46	0.924	0.382	0.170	1.679					
Nint 150bid	75	2.21	2.82	3.15	3.03	1.651	0.382	0.897	2.406	0.727	0.544	-0.346	1.800	
Asian														
Placebo	61	0.88	1.56	0.92	1.45	-0.293	0.401	-1.085	0.500					
Nint 150bid	53	1.21	2.09	3.36	3.14	1.478	0.472	0.546	2.410	1.771	0.618	0.550	2.992	
Black or African American														
Placebo	7	3.22	3.26	1.82	3.38	0.765	1.218	-1.639	3.170					
Nint 150bid	5	2.05	3.35	3.56	3.20	1.407	1.244	-1.051	3.865	0.642	1.735	-2.786	4.069	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.2661
Placebo	59	0.89	1.58	0.92	1.45	-0.256	0.400	-1.045	0.534					
Nint 150bid	52	1.11	2.00	3.36	3.14	1.552	0.471	0.623	2.482	1.808	0.617	0.591	3.026	
Europe														
Placebo	63	1.78	2.41	2.36	2.47	1.099	0.420	0.270	1.928					
Nint 150bid	67	2.00	2.60	3.21	2.91	1.648	0.391	0.876	2.420	0.549	0.574	-0.584	1.682	
Canada and United States														
Placebo	16	1.05	1.65	1.41	2.68	0.511	0.765	-1.000	2.022					
Nint 150bid	12	2.67	3.64	2.63	3.71	0.831	0.909	-0.963	2.626	0.320	1.192	-2.035	2.675	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations. The 'Rest of the world'-category has been removed due to numerical instabilities in the model caused by sparse population of this category.

Table 15.13.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.4522
Placebo	68	1.47	2.16	1.51	2.08	0.372	0.389	-0.397	1.140					
Nint 150bid	65	2.41	2.76	3.31	2.90	1.172	0.437	0.311	2.034	0.801	0.589	-0.362	1.963	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	72	1.15	1.91	1.54	2.24	0.381	0.376	-0.362	1.123					
Nint 150bid	69	1.21	2.29	3.13	3.18	1.778	0.386	1.017	2.539	1.397	0.537	0.338	2.457	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.8347
Placebo	85	2.44	2.68	2.35	2.64	0.201	0.309	-0.408	0.811					
Nint 150bid	80	2.59	2.24	2.36	2.40	-0.088	0.322	-0.724	0.548	-0.289	0.447	-1.171	0.593	
Negative														
Placebo	55	2.79	2.76	2.34	2.38	0.222	0.365	-0.498	0.943					
Nint 150bid	54	2.61	3.17	2.56	2.89	0.079	0.397	-0.704	0.862	-0.143	0.539	-1.207	0.921	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.20 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.1888
Placebo	33	2.52	2.56	3.19	2.64	0.913	0.465	-0.006	1.832					
Nint 150bid	27	2.79	2.87	2.53	2.54	-0.084	0.470	-1.013	0.844	-0.997	0.662	-2.304	0.310	
Female														
Placebo	107	2.60	2.76	2.05	2.43	-0.031	0.271	-0.566	0.504					
Nint 150bid	107	2.55	2.60	2.40	2.64	-0.008	0.295	-0.591	0.574	0.023	0.401	-0.768	0.814	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.21 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65)/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.8192
Placebo	105	2.47	2.67	2.13	2.49	0.105	0.271	-0.429	0.640					
Nint 150bid	102	2.60	2.70	2.18	2.44	-0.141	0.281	-0.695	0.413	-0.246	0.390	-1.015	0.523	
>=65														
Placebo	35	2.89	2.84	3.01	2.57	0.504	0.470	-0.424	1.431					
Nint 150bid	32	2.58	2.50	3.40	2.97	0.442	0.531	-0.604	1.489	-0.061	0.708	-1.458	1.335	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.22 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.6947
Placebo	71	3.09	2.67	3.01	2.66	0.596	0.336	-0.066	1.259					
Nint 150bid	75	3.09	2.88	2.78	2.74	0.226	0.332	-0.430	0.882	-0.371	0.471	-1.301	0.560	
Asian														
Placebo	61	1.92	2.50	1.78	2.27	-0.216	0.353	-0.913	0.481					
Nint 150bid	53	1.93	2.26	1.68	2.03	-0.457	0.414	-1.274	0.361	-0.241	0.543	-1.314	0.831	
Black or African American														
Placebo	7	2.50	3.68	1.01	1.76	-0.104	1.075	-2.227	2.019					
Nint 150bid	5	2.39	1.47	4.03	3.68	0.901	1.095	-1.261	3.063	1.005	1.537	-2.030	4.040	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.23 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.5356
Placebo	59	1.92	2.53	1.78	2.27	-0.201	0.349	-0.891	0.489					
Nint 150bid	52	1.90	2.27	1.68	2.03	-0.450	0.410	-1.260	0.359	-0.249	0.538	-1.311	0.813	
Europe														
Placebo	63	3.41	2.65	3.49	2.47	0.947	0.369	0.220	1.675					
Nint 150bid	67	2.77	2.54	2.77	2.66	0.246	0.338	-0.422	0.914	-0.701	0.500	-1.688	0.286	
Canada and United States														
Placebo	16	1.62	2.59	0.96	2.54	-0.623	0.672	-1.950	0.704					
Nint 150bid	12	4.00	3.70	3.39	3.58	-0.061	0.793	-1.627	1.504	0.562	1.047	-1.506	2.629	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations. The 'Rest of the world'-category has been removed due to numerical instabilities in the model caused by sparse population of this category.

Table 15.13.24 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.5747
Placebo	68	2.67	2.62	2.24	2.29	0.253	0.341	-0.420	0.926					
Nint 150bid	65	3.30	2.83	2.85	2.65	0.229	0.376	-0.513	0.971	-0.024	0.509	-1.028	0.980	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	72	2.49	2.80	2.45	2.74	0.167	0.327	-0.478	0.812					
Nint 150bid	69	1.93	2.29	2.12	2.53	-0.246	0.338	-0.913	0.421	-0.414	0.469	-1.339	0.512	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.25 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.8388
Placebo	85	2.77	2.91	2.14	2.60	-0.529	0.333	-1.186	0.128					
Nint 150bid	79	2.71	2.89	2.15	2.73	-0.414	0.351	-1.107	0.278	0.114	0.483	-0.840	1.069	
Negative														
Placebo	55	3.32	3.25	1.91	2.46	-0.804	0.393	-1.581	-0.027					
Nint 150bid	54	2.66	3.19	1.73	2.51	-0.844	0.430	-1.692	0.005	-0.040	0.583	-1.191	1.111	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.26 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.0832
Placebo	33	2.71	2.72	2.71	2.62	0.018	0.502	-0.973	1.009					
Nint 150bid	27	3.01	3.38	2.06	2.68	-0.976	0.499	-1.963	0.010	-0.994	0.708	-2.393	0.405	
Female														
Placebo	107	3.07	3.15	1.81	2.48	-0.858	0.294	-1.438	-0.277					
Nint 150bid	106	2.61	2.91	1.95	2.64	-0.399	0.325	-1.040	0.242	0.459	0.438	-0.405	1.323	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.27 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.6628
Placebo	105	3.14	3.09	2.28	2.75	-0.499	0.292	-1.076	0.079					
Nint 150bid	102	2.89	3.09	2.01	2.57	-0.539	0.307	-1.144	0.067	-0.040	0.423	-0.876	0.796	
>=65														
Placebo	35	2.53	2.92	1.33	1.50	-1.126	0.513	-2.138	-0.113					
Nint 150bid	31	2.03	2.64	1.90	2.93	-0.780	0.584	-1.933	0.374	0.346	0.775	-1.185	1.877	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.28 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														0.8154
Placebo	71	3.15	2.85	2.11	2.41	-0.547	0.357	-1.252	0.159					
Nint 150bid	74	3.24	3.21	2.09	2.48	-0.559	0.356	-1.262	0.144	-0.012	0.504	-1.008	0.984	
Asian														
Placebo	61	2.74	3.21	1.83	2.47	-0.957	0.372	-1.691	-0.223					
Nint 150bid	53	1.78	2.46	1.40	2.66	-0.849	0.447	-1.732	0.033	0.108	0.581	-1.040	1.255	
Black or African American														
Placebo	7	2.54	2.92	3.31	4.40	1.533	1.135	-0.710	3.776					
Nint 150bid	5	2.73	1.20	3.15	2.33	0.543	1.153	-1.735	2.821	-0.990	1.616	-4.184	2.203	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.29 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.7920
Placebo	59	2.68	3.18	1.83	2.47	-0.936	0.378	-1.683	-0.190					
Nint 150bid	52	1.70	2.41	1.40	2.66	-0.926	0.455	-1.825	-0.028	0.010	0.591	-1.157	1.177	
Europe														
Placebo	63	3.68	2.93	2.75	2.76	-0.073	0.405	-0.873	0.727					
Nint 150bid	66	2.91	2.90	2.36	2.58	-0.335	0.372	-1.070	0.400	-0.262	0.550	-1.348	0.825	
Canada and United States														
Placebo	16	1.66	2.60	0.74	1.46	-1.327	0.734	-2.776	0.123					
Nint 150bid	12	4.31	3.84	2.05	2.81	-0.739	0.867	-2.453	0.975	0.588	1.141	-1.666	2.841	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure.
 Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
 Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).
 A high score corresponds to more severe limitations.
 The 'Rest of the world'-category has been removed due to numerical instabilities in the model caused by sparse population of this category.

Table 15.13.30 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.1636
Placebo	68	3.37	3.10	1.94	2.19	-0.784	0.365	-1.505	-0.063					
Nint 150bid	64	3.71	3.11	2.58	2.69	-0.167	0.408	-0.972	0.638	0.617	0.546	-0.460	1.695	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	72	2.63	2.97	2.14	2.83	-0.517	0.352	-1.213	0.179					
Nint 150bid	69	1.74	2.58	1.52	2.52	-0.942	0.365	-1.663	-0.221	-0.424	0.506	-1.423	0.575	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure.
 Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
 Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).
 A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.31 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.7658
Placebo	85	1.71	2.67	1.59	2.85	0.101	0.318	-0.527	0.729					
Nint 150bid	80	1.47	2.52	1.43	2.30	0.073	0.334	-0.587	0.732	-0.028	0.461	-0.939	0.883	
Negative														
Placebo	55	1.22	2.42	1.15	1.87	-0.151	0.374	-0.891	0.588					
Nint 150bid	53	1.00	2.24	1.40	2.17	0.036	0.411	-0.775	0.846	0.187	0.555	-0.909	1.284	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.32 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.8382
Placebo	33	1.06	1.88	1.37	2.30	0.181	0.480	-0.767	1.128					
Nint 150bid	27	1.52	2.75	1.71	2.53	0.121	0.477	-0.820	1.063	-0.059	0.677	-1.397	1.278	
Female														
Placebo	107	1.66	2.75	1.42	2.56	-0.074	0.282	-0.631	0.483					
Nint 150bid	106	1.22	2.34	1.29	2.10	0.031	0.313	-0.587	0.649	0.105	0.422	-0.729	0.938	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.33 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.0942
Placebo	105	1.67	2.63	1.68	2.64	0.196	0.277	-0.350	0.743					
Nint 150bid	101	1.51	2.64	1.29	2.06	-0.061	0.290	-0.634	0.511	-0.257	0.401	-1.048	0.534	
>=65														
Placebo	35	1.07	2.39	0.57	1.70	-0.638	0.484	-1.594	0.317					
Nint 150bid	32	0.57	1.31	1.90	2.82	0.511	0.554	-0.584	1.606	1.149	0.733	-0.299	2.597	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.34 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														0.7097
Placebo	71	1.47	2.28	1.47	2.52	0.072	0.334	-0.588	0.732					
Nint 150bid	74	1.27	2.48	1.16	1.99	-0.131	0.334	-0.790	0.528	-0.203	0.472	-1.136	0.730	
Asian														
Placebo	61	1.53	2.92	1.10	2.14	-0.359	0.347	-1.045	0.327					
Nint 150bid	53	1.21	2.38	1.34	2.09	-0.019	0.420	-0.848	0.810	0.340	0.545	-0.735	1.416	
Black or African American														
Placebo	7	2.09	2.71	3.61	4.40	2.460	1.063	0.360	4.561					
Nint 150bid	5	1.47	1.84	4.71	3.55	3.024	1.068	0.913	5.135	0.564	1.508	-2.416	3.544	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.35 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.7145
Placebo	59	1.59	2.96	1.10	2.14	-0.385	0.362	-1.100	0.330					
Nint 150bid	52	1.08	2.19	1.34	2.09	-0.050	0.436	-0.911	0.811	0.335	0.566	-0.784	1.454	
Europe														
Placebo	63	1.73	2.41	1.77	2.67	0.230	0.389	-0.539	0.999					
Nint 150bid	67	1.35	2.52	1.51	2.28	0.078	0.356	-0.626	0.782	-0.152	0.528	-1.195	0.892	
Canada and United States														
Placebo	16	0.62	1.56	1.49	3.29	0.539	0.703	-0.849	1.927					
Nint 150bid	12	1.45	2.72	1.20	2.79	0.006	0.831	-1.636	1.647	-0.533	1.085	-2.677	1.610	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations. The 'Rest of the world'-category has been removed due to numerical instabilities in the model caused by sparse population of this category.

Table 15.13.36 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.9533
Placebo	68	1.99	2.83	1.79	2.79	0.310	0.351	-0.384	1.004					
Nint 150bid	64	1.95	2.81	1.91	2.45	0.365	0.390	-0.405	1.135	0.055	0.521	-0.975	1.084	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	72	1.07	2.25	1.04	2.13	-0.309	0.337	-0.975	0.357					
Nint 150bid	69	0.66	1.80	1.03	1.99	-0.213	0.350	-0.905	0.479	0.096	0.483	-0.857	1.050	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.37 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSC VAS score at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.9179
Placebo	85	3.52	2.71	2.96	2.31	-0.158	0.307	-0.764	0.449					
Nint 150bid	80	3.70	2.52	3.71	2.60	0.081	0.321	-0.552	0.713	0.239	0.444	-0.638	1.115	
Negative														
Placebo	55	3.71	2.82	3.20	2.73	-0.036	0.364	-0.755	0.683					
Nint 150bid	54	3.25	3.05	3.40	2.88	0.131	0.396	-0.650	0.912	0.167	0.538	-0.894	1.228	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSC VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.38 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Male														0.9338
Placebo	33	3.46	2.68	3.31	2.58	0.068	0.468	-0.857	0.992					
Nint 150bid	27	4.30	2.80	4.05	2.87	0.283	0.479	-0.662	1.229	0.216	0.671	-1.109	1.541	
Female														
Placebo	107	3.64	2.78	2.98	2.46	-0.161	0.273	-0.700	0.377					
Nint 150bid	107	3.32	2.71	3.37	2.62	-0.011	0.296	-0.596	0.574	0.151	0.402	-0.643	0.944	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.39 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
<65														0.2395
Placebo	105	3.70	2.80	2.93	2.55	-0.296	0.269	-0.828	0.235					
Nint 150bid	102	3.58	2.73	3.61	2.60	0.150	0.280	-0.403	0.703	0.446	0.388	-0.320	1.213	
>=65														
Placebo	35	3.29	2.58	3.47	2.29	0.481	0.470	-0.446	1.409					
Nint 150bid	32	3.32	2.84	3.52	3.14	-0.022	0.527	-1.062	1.018	-0.503	0.705	-1.894	0.888	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.40 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
White														0.1712
Placebo	71	4.09	2.59	4.04	2.52	0.744	0.327	0.099	1.390					
Nint 150bid	75	4.07	2.77	3.83	2.64	0.311	0.324	-0.328	0.950	-0.434	0.459	-1.340	0.473	
Asian														
Placebo	61	2.99	2.75	2.09	2.05	-1.012	0.343	-1.689	-0.335					
Nint 150bid	53	2.74	2.58	2.92	2.68	-0.392	0.404	-1.190	0.405	0.620	0.527	-0.420	1.659	
Black or African American														
Placebo	7	3.05	2.93	2.29	2.47	-0.455	1.048	-2.525	1.614					
Nint 150bid	5	3.45	2.78	5.44	3.19	1.323	1.068	-0.786	3.432	1.778	1.498	-1.179	4.735	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 15.13.41 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.4553
Placebo	59	2.98	2.76	2.09	2.05	-0.999	0.348	-1.685	-0.312					
Nint 150bid	52	2.63	2.49	2.92	2.68	-0.383	0.409	-1.190	0.424	0.616	0.533	-0.436	1.668	
Europe														
Placebo	63	4.63	2.56	4.26	2.20	0.581	0.370	-0.149	1.312					
Nint 150bid	67	3.87	2.54	3.94	2.68	0.354	0.337	-0.311	1.020	-0.227	0.499	-1.213	0.759	
Canada and United States														
Placebo	16	1.93	2.01	3.01	3.42	0.830	0.678	-0.507	2.168					
Nint 150bid	12	4.72	3.61	4.07	2.83	0.458	0.787	-1.095	2.012	-0.372	1.046	-2.436	1.693	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations. The 'Rest of the world'-category has been removed due to numerical instabilities in the model caused by sparse population of this category.

Table 15.13.42 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.2314
Placebo	68	4.01	2.92	3.01	1.96	-0.239	0.339	-0.908	0.430					
Nint 150bid	65	4.34	2.62	4.18	2.67	0.408	0.373	-0.329	1.145	0.647	0.502	-0.345	1.638	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	72	3.21	2.53	3.11	2.91	0.016	0.327	-0.629	0.662					
Nint 150bid	69	2.75	2.65	3.11	2.66	-0.160	0.337	-0.824	0.505	-0.176	0.466	-1.097	0.744	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

4.15.14 Non-MMF population - FACIT

Table 15.14.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 100 by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.5114
Placebo	89	43.5	9.0	43.3	10.2	0.40	0.94	-1.46	2.26					
Nint 150bid	88	45.5	9.9	46.0	8.7	1.60	0.96	-0.29	3.49	1.20	1.35	-1.45	3.86	
Negative														
Placebo	57	46.2	10.9	45.1	9.1	1.90	1.14	-0.35	4.14					
Nint 150bid	59	45.8	9.2	47.0	12.4	1.71	1.17	-0.60	4.01	-0.19	1.63	-3.41	3.03	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.14.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.2055
Placebo	37	44.7	9.4	47.6	9.6	3.68	1.35	1.02	6.35					
Nint 150bid	30	45.2	9.0	45.5	9.2	2.11	1.46	-0.76	4.99	-1.57	1.98	-5.48	2.35	
Female														
Placebo	109	44.5	10.0	42.5	9.6	-0.02	0.85	-1.70	1.66					
Nint 150bid	117	45.7	9.7	46.7	10.8	1.37	0.86	-0.33	3.06	1.39	1.21	-1.00	3.78	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.14.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 100 by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.2266
Placebo	109	43.6	9.3	43.1	9.7	0.30	0.84	-1.35	1.95					
Nint 150bid	112	44.7	9.1	45.2	9.9	1.75	0.84	0.10	3.40	1.45	1.18	-0.87	3.77	
>=65														
Placebo	37	47.3	11.0	47.1	9.7	3.24	1.51	0.27	6.22					
Nint 150bid	35	48.4	10.5	51.1	10.9	1.65	1.65	-1.60	4.89	-1.59	2.22	-5.97	2.79	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.14.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														0.5213
Placebo	78	47.1	8.9	47.5	9.9	2.12	1.01	0.14	4.10					
Nint 150bid	88	46.9	10.0	47.6	10.7	2.34	0.95	0.47	4.21	0.22	1.38	-2.50	2.94	
Asian														
Placebo	60	41.2	9.4	40.9	8.4	0.06	1.14	-2.18	2.30					
Nint 150bid	53	43.7	8.7	43.5	9.2	0.10	1.27	-2.39	2.60	0.04	1.69	-3.30	3.38	
Black or African American														
Placebo	7	43.2	15.2	34.7	6.1	-3.31	3.29	-9.79	3.17					
Nint 150bid	5	44.7	8.5	51.0	11.9	2.69	3.79	-4.79	10.17	6.01	5.04	-3.93	15.95	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.14.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.6352
Placebo	57	41.1	9.6	40.9	8.4	0.41	1.16	-1.88	2.70					
Nint 150bid	52	43.5	8.6	43.5	9.2	0.12	1.29	-2.42	2.65	-0.30	1.72	-3.70	3.11	
Europe														
Placebo	68	48.4	8.2	48.9	8.3	1.58	1.14	-0.67	3.83					
Nint 150bid	74	45.9	9.7	47.0	10.5	2.58	1.03	0.56	4.61	1.00	1.53	-2.02	4.03	
Canada and United States														
Placebo	16	40.6	10.5	39.6	13.2	-0.17	2.08	-4.28	3.93					
Nint 150bid	12	49.7	10.5	51.1	12.0	2.76	2.51	-2.20	7.72	2.93	3.29	-3.56	9.42	
Rest of World														
Placebo	5	43.3	12.6	42.9	3.3	5.35	4.39	-3.30	14.01					
Nint 150bid	9	50.1	10.1	52.5	5.2	0.39	4.13	-7.76	8.53	-4.97	6.04	-16.87	6.94	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.14.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 100 by SSc subtype
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.5910
Placebo	71	44.4	10.2	43.9	9.3	1.31	1.05	-0.75	3.37					
Nint 150bid	72	46.9	9.7	48.1	9.6	2.56	1.09	0.40	4.72	1.25	1.51	-1.74	4.24	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	75	44.7	9.5	44.2	10.3	0.74	1.02	-1.27	2.75					
Nint 150bid	75	44.4	9.3	44.9	10.8	0.87	1.02	-1.14	2.88	0.13	1.44	-2.71	2.96	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 15.14.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 100 by ATA status
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.8687
Placebo	89	43.6	9.2	43.0	10.1	0.42	0.98	-1.51	2.35					
Nint 150bid	89	45.4	9.4	45.9	9.1	1.86	0.98	-0.08	3.80	1.44	1.39	-1.30	4.18	
Negative														
Placebo	58	46.9	10.6	44.6	9.4	0.54	1.16	-1.75	2.83					
Nint 150bid	59	44.8	9.1	46.7	11.5	1.62	1.19	-0.73	3.98	1.08	1.67	-2.21	4.37	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 15.14.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 100 by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower Upper		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower Upper		
Male														0.1723
Placebo	37	44.3	8.1	46.3	9.8	2.32	1.39	-0.43	5.07					
Nint 150bid	30	44.4	8.6	44.8	9.8	1.27	1.46	-1.62	4.15	-1.06	2.02	-5.04	2.92	
Female														
Placebo	110	45.1	10.4	42.5	9.7	-0.25	0.88	-1.98	1.49					
Nint 150bid	118	45.4	9.4	46.8	10.2	1.95	0.89	0.19	3.71	2.20	1.26	-0.28	4.68	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 15.14.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 100 by age
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.9650
Placebo	110	44.2	9.5	43.2	9.8	0.08	0.86	-1.60	1.77					
Nint 150bid	112	44.3	9.2	44.9	9.5	1.49	0.86	-0.21	3.19	1.41	1.21	-0.98	3.79	
>=65														
Placebo	37	47.0	10.7	45.1	9.9	1.75	1.57	-1.35	4.85					
Nint 150bid	36	48.0	8.9	51.3	11.1	3.04	1.67	-0.24	6.33	1.29	2.28	-3.20	5.79	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 15.14.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 100 by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.9595
Placebo	78	47.9	8.3	47.3	9.6	1.26	1.05	-0.81	3.34					
Nint 150bid	89	46.7	9.7	47.5	10.4	2.62	0.97	0.71	4.53	1.35	1.42	-1.46	4.16	
Asian														
Placebo	61	41.1	9.9	40.0	8.8	-0.33	1.17	-2.64	1.98					
Nint 150bid	53	42.7	8.0	43.1	8.9	0.54	1.33	-2.08	3.16	0.87	1.75	-2.58	4.32	
Black or African American														
Placebo	7	43.8	14.0	38.1	5.7	-1.65	3.41	-8.38	5.08					
Nint 150bid	5	45.9	10.4	49.9	13.9	-1.55	3.95	-9.35	6.24	0.09	5.25	-10.27	10.46	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 15.14.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 100 by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.5689
Placebo	58	40.9	10.1	40.0	8.8	-0.14	1.19	-2.48	2.20					
Nint 150bid	52	42.3	7.7	43.1	8.9	0.52	1.34	-2.12	3.16	0.66	1.77	-2.82	4.14	
Europe														
Placebo	68	49.1	7.7	48.8	8.0	1.27	1.19	-1.08	3.63					
Nint 150bid	75	45.8	9.2	46.8	10.3	2.64	1.04	0.60	4.69	1.37	1.58	-1.74	4.48	
Canada and United States														
Placebo	16	41.4	10.3	39.8	11.7	-1.42	2.12	-5.61	2.77					
Nint 150bid	12	49.9	11.6	51.1	11.6	2.78	2.59	-2.34	7.89	4.20	3.37	-2.46	10.85	
Rest of World														
Placebo	5	46.1	11.1	45.7	10.9	5.21	4.59	-3.84	14.27					
Nint 150bid	9	50.5	10.6	54.4	2.9	-0.28	4.43	-9.01	8.45	-5.49	6.38	-18.08	7.09	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 15.14.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 100 by SSc subtype
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.1417
Placebo	71	45.2	10.3	42.9	9.1	-0.01	1.07	-2.12	2.11					
Nint 150bid	73	47.0	9.2	48.4	9.7	2.92	1.10	0.75	5.10	2.93	1.54	-0.10	5.96	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	76	44.6	9.4	44.3	10.5	0.95	1.04	-1.10	3.00					
Nint 150bid	75	43.4	9.0	44.2	10.2	0.74	1.05	-1.33	2.81	-0.21	1.47	-3.11	2.69	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

4.15.15 Non-MMF population - EQ-5D-5L VAS score

Table 15.15.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by ATA status
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.6393
Placebo	89	68.66	17.93	73.86	20.64	1.37	2.45	-3.46	6.20					
Nint 150bid	89	68.19	18.67	66.67	18.84	-3.17	2.50	-8.10	1.76	-4.54	3.50	-11.44	2.36	
Negative														
Placebo	59	67.02	20.37	64.19	21.06	-5.31	2.86	-10.94	0.33					
Nint 150bid	60	68.98	22.71	60.42	23.68	-7.31	2.98	-13.20	-1.42	-2.00	4.13	-10.14	6.14	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

Table 15.15.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by gender
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.5078
Placebo	37	67.38	19.98	60.63	18.73	-6.56	3.52	-13.50	0.38					
Nint 150bid	30	64.87	20.28	60.63	19.26	-7.18	3.61	-14.32	-0.05	-0.62	5.04	-10.57	9.33	
Female														
Placebo	111	68.22	18.60	73.36	21.24	0.55	2.19	-3.77	4.88					
Nint 150bid	119	69.43	20.31	65.56	21.82	-4.01	2.27	-8.50	0.47	-4.57	3.16	-10.80	1.66	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

Table 15.15.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by age
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.6184
Placebo	110	67.53	18.60	70.60	20.81	-0.27	2.15	-4.51	3.97					
Nint 150bid	113	70.19	19.03	65.25	20.09	-4.73	2.17	-9.02	-0.44	-4.46	3.06	-10.49	1.57	
>=65														
Placebo	38	69.39	19.89	67.05	22.96	-5.24	3.84	-12.82	2.34					
Nint 150bid	36	63.25	23.44	59.38	24.76	-6.44	4.28	-14.88	2.00	-1.21	5.76	-12.57	10.15	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

Table 15.15.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by race
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.3906
Placebo	78	63.90	18.22	63.81	21.78	-5.11	2.64	-10.32	0.10					
Nint 150bid	89	64.53	20.59	62.61	22.22	-5.38	2.46	-10.23	-0.52	-0.27	3.60	-7.37	6.83	
Asian														
Placebo	62	73.08	18.07	73.97	18.92	1.11	2.82	-4.45	6.67					
Nint 150bid	53	75.32	18.16	66.72	20.65	-5.12	3.40	-11.84	1.60	-6.22	4.40	-14.92	2.47	
Black or African American														
Placebo	7	71.43	24.62	93.75	9.46	15.83	8.71	-1.38	33.03					
Nint 150bid	6	68.00	23.63	65.75	11.79	1.72	8.70	-15.44	18.89	-14.10	12.39	-38.55	10.35	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

Table 15.15.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by region
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.5952
Placebo	59	72.47	18.16	73.81	19.15	1.08	2.88	-4.61	6.76					
Nint 150bid	52	75.62	18.21	66.72	20.65	-5.16	3.44	-11.94	1.63	-6.23	4.47	-15.05	2.59	
Europe														
Placebo	68	61.09	18.17	61.94	19.86	-5.29	2.98	-11.17	0.58					
Nint 150bid	76	65.07	19.33	62.96	22.19	-4.72	2.61	-9.87	0.43	0.57	3.92	-7.17	8.32	
Canada and United States														
Placebo	16	81.25	12.58	81.36	23.46	3.82	5.44	-6.93	14.56					
Nint 150bid	12	69.67	26.81	65.43	18.95	-5.47	6.57	-18.44	7.50	-9.29	8.48	-26.04	7.46	
Rest of World														
Placebo	5	67.00	19.87	68.00	39.60	-7.10	11.91	-30.62	16.41					
Nint 150bid	9	55.00	19.69	51.00	1.41	-8.41	11.72	-31.55	14.72	-1.31	16.73	-34.32	31.71	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

Table 15.15.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.9419
Placebo	72	64.76	17.70	69.60	20.24	-0.58	2.68	-5.88	4.71					
Nint 150bid	74	64.35	19.73	62.37	19.15	-4.24	2.81	-9.78	1.30	-3.66	3.87	-11.29	3.98	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	76	71.08	19.57	69.93	22.42	-2.26	2.64	-7.47	2.94					
Nint 150bid	75	72.61	20.18	65.63	22.84	-5.52	2.69	-10.84	-0.21	-3.26	3.75	-10.67	4.15	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure.
 Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
 Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).
 A lower score corresponds to worse health.

4.15.16 Non-MMF population - Global VAS score

Table 15.16.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by ATA status
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.2904
Placebo	88	6.24	1.98	6.55	2.39	0.08	0.29	-0.50	0.65					
Nint 150bid	88	5.88	2.00	5.83	2.23	-0.33	0.30	-0.93	0.26	-0.41	0.42	-1.24	0.42	
Negative														
Placebo	59	6.33	1.97	6.39	2.23	0.03	0.35	-0.66	0.71					
Nint 150bid	60	6.53	2.06	5.21	2.68	-1.07	0.36	-1.78	-0.37	-1.10	0.50	-2.08	-0.12	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.16.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by gender
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.2120
Placebo	37	6.11	1.76	5.52	2.07	-0.51	0.43	-1.35	0.33					
Nint 150bid	30	5.59	1.82	5.52	2.33	-0.53	0.43	-1.39	0.32	-0.02	0.61	-1.22	1.18	
Female														
Placebo	110	6.33	2.04	6.85	2.31	0.28	0.26	-0.24	0.79					
Nint 150bid	118	6.28	2.08	5.59	2.50	-0.64	0.27	-1.18	-0.11	-0.92	0.38	-1.66	-0.18	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.16.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by age
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.5662
Placebo	109	6.08	2.04	6.52	2.32	0.22	0.26	-0.28	0.73					
Nint 150bid	112	6.27	2.06	5.79	2.39	-0.43	0.26	-0.93	0.08	-0.65	0.36	-1.36	0.07	
>=65														
Placebo	38	6.83	1.64	6.38	2.34	-0.42	0.45	-1.30	0.46					
Nint 150bid	36	5.73	1.97	4.70	2.47	-1.51	0.50	-2.49	-0.53	-1.09	0.67	-2.41	0.23	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.16.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by race
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.0320
Placebo	78	5.99	1.85	5.89	2.35	-0.39	0.31	-1.00	0.22					
Nint 150bid	89	5.99	2.02	5.86	2.26	-0.39	0.29	-0.96	0.18	-0.00	0.42	-0.83	0.83	
Asian														
Placebo	62	6.67	1.97	6.95	2.16	0.43	0.33	-0.23	1.08					
Nint 150bid	53	6.42	2.16	4.94	2.81	-1.27	0.40	-2.06	-0.49	-1.70	0.52	-2.72	-0.68	
Black or African American														
Placebo	6	6.55	2.79	8.53	1.30	1.64	1.03	-0.40	3.67					
Nint 150bid	5	6.19	1.18	5.65	1.92	-0.12	1.03	-2.17	1.92	-1.76	1.46	-4.65	1.13	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.16.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by region
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Asia														0.0581
Placebo	59	6.59	1.98	6.88	2.15	0.35	0.34	-0.32	1.02					
Nint 150bid	52	6.42	2.18	4.94	2.81	-1.23	0.40	-2.02	-0.44	-1.58	0.52	-2.62	-0.54	
Europe														
Placebo	68	5.75	1.81	5.72	2.22	-0.43	0.34	-1.10	0.24					
Nint 150bid	75	6.06	1.86	5.96	2.19	-0.27	0.30	-0.87	0.33	0.16	0.45	-0.74	1.06	
Canada and United States														
Placebo	15	7.65	1.88	7.75	2.37	0.63	0.67	-0.69	1.95					
Nint 150bid	12	6.61	2.37	5.44	2.66	-1.19	0.77	-2.71	0.33	-1.82	1.01	-3.81	0.18	
Rest of World														
Placebo	5	5.67	1.92	6.64	4.00	1.12	1.39	-1.63	3.87					
Nint 150bid	9	4.51	1.72	5.00	0.22	0.11	1.37	-2.60	2.82	-1.01	1.96	-4.87	2.85	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.16.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.6608
Placebo	71	5.83	1.88	6.32	2.16	-0.06	0.32	-0.70	0.58					
Nint 150bid	74	5.56	1.87	5.29	2.28	-0.62	0.34	-1.29	0.04	-0.57	0.46	-1.48	0.35	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	76	6.69	1.97	6.64	2.47	0.19	0.31	-0.43	0.81					
Nint 150bid	74	6.71	2.06	5.82	2.56	-0.66	0.32	-1.29	-0.02	-0.85	0.45	-1.73	0.03	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.16.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by ATA status
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.0449
Placebo	89	5.90	2.01	6.77	2.04	0.45	0.28	-0.09	1.00					
Nint 150bid	89	6.15	2.13	5.91	1.88	-0.23	0.28	-0.79	0.32	-0.69	0.40	-1.47	0.09	
Negative														
Placebo	58	6.56	1.88	6.20	2.28	-0.28	0.32	-0.91	0.36					
Nint 150bid	60	6.54	2.12	6.49	2.25	0.27	0.34	-0.40	0.94	0.55	0.47	-0.37	1.47	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.16.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by gender
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.8221
Placebo	37	6.23	1.87	5.65	1.88	-0.52	0.40	-1.30	0.27					
Nint 150bid	30	5.77	2.23	5.60	2.25	-0.54	0.42	-1.36	0.28	-0.03	0.57	-1.16	1.11	
Female														
Placebo	110	6.14	2.02	6.86	2.16	0.39	0.24	-0.09	0.87					
Nint 150bid	119	6.44	2.09	6.40	1.93	0.21	0.25	-0.29	0.71	-0.18	0.35	-0.87	0.52	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.16.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by age
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.9361
Placebo	109	6.09	2.07	6.51	2.17	0.23	0.24	-0.25	0.72					
Nint 150bid	113	6.27	2.09	6.20	2.03	0.06	0.25	-0.43	0.54	-0.18	0.35	-0.86	0.51	
>=65														
Placebo	38	6.38	1.69	6.58	2.16	-0.14	0.43	-0.98	0.70					
Nint 150bid	36	6.40	2.25	5.97	2.17	-0.26	0.48	-1.20	0.68	-0.12	0.64	-1.38	1.15	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.16.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by race
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.7570
Placebo	78	6.27	1.94	6.18	2.21	-0.30	0.29	-0.88	0.28					
Nint 150bid	89	6.04	2.04	6.11	2.02	-0.21	0.28	-0.76	0.34	0.09	0.41	-0.71	0.89	
Asian														
Placebo	61	5.98	2.05	6.80	2.08	0.60	0.32	-0.03	1.22					
Nint 150bid	53	6.68	2.28	6.06	2.23	0.21	0.38	-0.55	0.97	-0.39	0.50	-1.37	0.60	
Black or African American														
Placebo	7	6.38	2.07	7.63	1.89	0.80	0.98	-1.13	2.73					
Nint 150bid	6	6.58	1.69	6.57	0.84	0.61	0.99	-1.33	2.56	-0.19	1.39	-2.93	2.55	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.16.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by region
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.6845
Placebo	58	5.91	2.08	6.78	2.10	0.57	0.32	-0.07	1.21					
Nint 150bid	52	6.66	2.30	6.06	2.23	0.22	0.39	-0.54	0.98	-0.35	0.50	-1.34	0.65	
Europe														
Placebo	68	6.15	1.83	6.02	2.06	-0.45	0.33	-1.10	0.19					
Nint 150bid	76	6.10	1.95	6.05	2.04	-0.18	0.29	-0.76	0.40	0.27	0.44	-0.60	1.14	
Canada and United States														
Placebo	16	7.44	1.72	7.36	2.54	0.51	0.61	-0.70	1.72					
Nint 150bid	12	7.43	1.85	7.19	1.53	0.45	0.75	-1.02	1.93	-0.06	0.95	-1.94	1.83	
Rest of World														
Placebo	5	5.14	2.35	6.39	1.60	1.03	1.36	-1.64	3.70					
Nint 150bid	9	4.47	1.56	6.02	1.36	-0.48	1.31	-3.07	2.11	-1.51	1.86	-5.19	2.16	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 15.16.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by SSc subtype
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.6199
Placebo	71	5.66	1.94	6.23	2.07	-0.07	0.30	-0.67	0.52					
Nint 150bid	74	5.61	2.01	5.55	2.07	-0.40	0.32	-1.02	0.23	-0.32	0.44	-1.18	0.54	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	76	6.63	1.91	6.80	2.22	0.34	0.29	-0.24	0.92					
Nint 150bid	75	6.99	2.02	6.71	1.89	0.32	0.30	-0.28	0.92	-0.02	0.42	-0.85	0.80	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Teil I: Gesamtpopulation

B) Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Subgruppenanalysen für Ereigniszeitanalysen

Subgruppen ATA-Status, Geschlecht, Alter, Abstammung, Region, MMF-Therapie, SSc-Subtyp

Table 7.1.1 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

ATA status/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Positive										0.6258
Placebo	177	92	52.0	85	48.0	0.3553				
Nint 150bid	173	81	46.8	92	53.2	0.3713	0.87	0.65	1.17	
Negative										
Placebo	111	52	46.8	59	53.2	0.4834				
Nint 150bid	115	44	38.3	71	61.7	0.3082	0.76	0.51	1.14	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred].
 [4] Based on Cox's regression model with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.2 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Male									0.0793	
Placebo	76	43	56.6	33	43.4	0.3692				
Nint 150bid	67	26	38.8	41	61.2	0.4932	0.55	0.34	0.90	
Female										
Placebo	212	101	47.6	111	52.4	0.4137				
Nint 150bid	221	99	44.8	122	55.2	0.2857	0.94	0.71	1.25	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.
 [4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.3 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<65										0.7656
Placebo	229	110	48.0	119	52.0	0.4281				
Nint 150bid	224	96	42.9	128	57.1	0.3383	0.85	0.64	1.11	
>=65										
Placebo	59	34	57.6	25	42.4	0.2893				
Nint 150bid	64	29	45.3	35	54.7	0.2776	0.77	0.46	1.27	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.
 [4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.4 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Race/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
White										0.1678
Placebo	186	99	53.2	87	46.8	0.3627				
Nint 150bid	201	84	41.8	117	58.2	0.3515	0.72	0.54	0.96	
Asian										
Placebo	81	37	45.7	44	54.3	0.4447				
Nint 150bid	62	31	50.0	31	50.0	0.2974	1.24	0.77	2.01	
Black or African American										
Placebo	16	7	43.8	9	56.3	0.5625				
Nint 150bid	20	8	40.0	12	60.0	0.4842	0.80	0.29	2.21	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.5 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Asia									0.3071	
Placebo	71	34	47.9	37	52.1	0.4165				
Nint 150bid	59	29	49.2	30	50.8	0.3377	1.13	0.69	1.86	
Europe										
Placebo	126	70	55.6	56	44.4	0.3235				
Nint 150bid	140	59	42.1	81	57.9	0.4103	0.71	0.50	1.01	
Canada and United States										
Placebo	73	33	45.2	40	54.8	0.5211				
Nint 150bid	69	27	39.1	42	60.9	0.2955	0.70	0.42	1.17	
Rest of World										
Placebo	18	7	38.9	11	61.1	0.4444				
Nint 150bid	20	10	50.0	10	50.0	0.4586	1.67	0.62	4.51	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.6 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by Mycophenolate use at baseline
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Yes										0.4401
Placebo	140	62	44.3	78	55.7	0.4724				
Nint 150bid	139	53	38.1	86	61.9	0.3422	0.75	0.52	1.09	
No										
Placebo	148	82	55.4	66	44.6	0.3380				
Nint 150bid	149	72	48.3	77	51.7	0.3600	0.93	0.67	1.27	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.
 [4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.7 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

SSc subtype/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Diffuse cutaneous SSc										0.9098
Placebo	146	76	52.1	70	47.9	0.3517				
Nint 150bid	153	67	43.8	86	56.2	0.3684	0.83	0.60	1.16	
Limited cutaneous SSc										
Placebo	142	68	47.9	74	52.1	0.4464				
Nint 150bid	135	58	43.0	77	57.0	0.2441	0.82	0.57	1.16	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.8 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

ATA status/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval Lower Upper		
Positive										0.2384
Placebo	177	33	18.6	144	81.4	0.7113				
Nint 150bid	173	29	16.8	144	83.2	0.7542	0.92	0.56	1.52	
Negative										
Placebo	111	27	24.3	84	75.7	0.6868				
Nint 150bid	115	16	13.9	99	86.1	0.7330	0.57	0.31	1.06	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred].
 [4] Based on Cox's regression model with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.9 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval Lower Upper		
Male										0.6863
Placebo	76	19	25.0	57	75.0	0.7090				
Nint 150bid	67	12	17.9	55	82.1	0.7526	0.69	0.34	1.43	
Female										
Placebo	212	41	19.3	171	80.7	0.7001				
Nint 150bid	221	33	14.9	188	85.1	0.7380	0.80	0.51	1.27	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.10 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<65										0.5104
Placebo	229	44	19.2	185	80.8	0.7294				
Nint 150bid	224	35	15.6	189	84.4	0.7511	0.82	0.52	1.27	
>=65										
Placebo	59	16	27.1	43	72.9	0.5996				
Nint 150bid	64	10	15.6	54	84.4	0.7076	0.62	0.28	1.39	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.11 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Race/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval Lower Upper		
White										0.6953
Placebo	186	39	21.0	147	79.0	0.7139				
Nint 150bid	201	30	14.9	171	85.1	0.7321	0.69	0.43	1.11	
Asian										
Placebo	81	18	22.2	63	77.8	0.7153				
Nint 150bid	62	12	19.4	50	80.6	0.7527	0.95	0.46	1.98	
Black or African American										
Placebo	16	3	18.8	13	81.3	0.5778				
Nint 150bid	20	3	15.0	17	85.0	0.8471	1.39	0.23	8.47	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.
 [4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.12 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval Lower Upper		
Asia										0.4588
Placebo	71	16	22.5	55	77.5	0.7211				
Nint 150bid	59	12	20.3	47	79.7	0.7463	0.97	0.46	2.06	
Europe										
Placebo	126	27	21.4	99	78.6	0.7037				
Nint 150bid	140	26	18.6	114	81.4	0.6459	0.84	0.49	1.44	
Canada and United States										
Placebo	73	12	16.4	61	83.6	0.7244				
Nint 150bid	69	6	8.7	63	91.3	0.8862	0.54	0.20	1.45	
Rest of World										
Placebo	18	5	27.8	13	72.2	0.5714				
Nint 150bid	20	1	5.0	19	95.0	0.9412	0.22	0.02	1.88	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.13 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by Mycophenolate use at baseline
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Yes										0.5227
Placebo	140	22	15.7	118	84.3	0.7894				
Nint 150bid	139	15	10.8	124	89.2	0.8132	0.66	0.34	1.27	
No										
Placebo	148	38	25.7	110	74.3	0.6099				
Nint 150bid	149	30	20.1	119	79.9	0.6733	0.85	0.53	1.37	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.1.14 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

SSc subtype/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Diffuse cutaneous SSc										0.7963
Placebo	146	27	18.5	119	81.5	0.6902				
Nint 150bid	153	22	14.4	131	85.6	0.7712	0.82	0.47	1.44	
Limited cutaneous SSc										
Placebo	142	33	23.2	109	76.8	0.7023				
Nint 150bid	135	23	17.0	112	83.0	0.7171	0.72	0.43	1.23	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.2.1 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

ATA status/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Positive										0.4087
Placebo	177	31	17.5	146	82.5	0.7647				
Nint 150bid	173	27	15.6	146	84.4	0.5405	0.89	0.53	1.50	
Negative										
Placebo	111	9	8.1	102	91.9	0.8952				
Nint 150bid	115	5	4.3	110	95.7	0.8972	0.55	0.18	1.64	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS.

[4] Based on Cox's regression model with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Table 7.2.2 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval Lower Upper		
Male										0.2275
Placebo	76	12	15.8	64	84.2	0.8125				
Nint 150bid	67	5	7.5	62	92.5	0.8634	0.46	0.16	1.32	
Female										
Placebo	212	28	13.2	184	86.8	0.8174				
Nint 150bid	221	27	12.2	194	87.8	0.7471	0.95	0.56	1.61	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Table 7.2.3 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Age (<65 / ≥ 65)/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<65										0.6608
Placebo	229	34	14.8	195	85.2	0.7989				
Nint 150bid	224	26	11.6	198	88.4	0.7535	0.78	0.47	1.30	
≥ 65										
Placebo	59	6	10.2	53	89.8	0.8848				
Nint 150bid	64	6	9.4	58	90.6	0.8895	0.96	0.31	2.99	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Table 7.2.4 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Race/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
White									0.7635	
Placebo	186	24	12.9	162	87.1	0.8358				
Nint 150bid	201	22	10.9	179	89.1	0.8622	0.80	0.45	1.43	
Asian										
Placebo	81	12	14.8	69	85.2	0.7918				
Nint 150bid	62	5	8.1	57	91.9	0.0000	0.58	0.20	1.64	
Black or African American										
Placebo	16	3	18.8	13	81.3	0.7778				
Nint 150bid	20	3	15.0	17	85.0	0.6680	1.23	0.22	6.72	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Table 7.2.5 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Asia									0.5767	
Placebo	71	11	15.5	60	84.5	0.7819				
Nint 150bid	59	5	8.5	54	91.5	0.0000	0.56	0.19	1.60	
Europe										
Placebo	126	18	14.3	108	85.7	0.8183				
Nint 150bid	140	19	13.6	121	86.4	0.8247	0.92	0.48	1.76	
Canada and United States										
Placebo	73	9	12.3	64	87.7	0.8603				
Nint 150bid	69	5	7.2	64	92.8	0.8776	0.54	0.18	1.62	
Rest of World										
Placebo	18	2	11.1	16	88.9	0.6275				
Nint 150bid	20	3	15.0	17	85.0	0.6618	1.45	0.19	10.84	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Table 7.2.6 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by Mycophenolate use at baseline
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Mycophenolate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Yes										0.5789
Placebo	140	16	11.4	124	88.6	0.8463				
Nint 150bid	139	11	7.9	128	92.1	0.8646	0.67	0.31	1.46	
No										
Placebo	148	24	16.2	124	83.8	0.7904				
Nint 150bid	149	21	14.1	128	85.9	0.6167	0.90	0.50	1.61	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Table 7.2.7 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

SSc subtype/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Diffuse cutaneous SSc										0.2410
Placebo	146	24	16.4	122	83.6	0.7842				
Nint 150bid	153	24	15.7	129	84.3	0.7837	0.97	0.55	1.71	
Limited cutaneous SSc										
Placebo	142	16	11.3	126	88.7	0.8494				
Nint 150bid	135	8	5.9	127	94.1	0.7932	0.54	0.23	1.27	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Teil II: Non-MMF-Population

B) Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Subgruppenanalysen für Ereigniszeitanalysen

Subgruppen ATA-Status, Geschlecht, Alter, Abstammung, Region, SSc-Subtyp

Table 7.3.1 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Positive										0.8839
Placebo	89	49	55.1	40	44.9	0.3079				
Nint 150bid	89	43	48.3	46	51.7	0.3575	0.91	0.61	1.38	
Negative										
Placebo	59	33	55.9	26	44.1	0.3929				
Nint 150bid	60	29	48.3	31	51.7	0.3544	0.95	0.58	1.57	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred].
 [4] Based on Cox's regression model with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.3.2 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Male										0.4824
Placebo	37	23	62.2	14	37.8	0.3201				
Nint 150bid	30	15	50.0	15	50.0	0.3476	0.78	0.40	1.50	
Female										
Placebo	111	59	53.2	52	46.8	0.3457				
Nint 150bid	119	57	47.9	62	52.1	0.3746	0.99	0.69	1.43	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.3.3 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<65										0.4402
Placebo	110	60	54.5	50	45.5	0.3341				
Nint 150bid	113	53	46.9	60	53.1	0.3955	0.87	0.60	1.26	
>=65										
Placebo	38	22	57.9	16	42.1	0.3416				
Nint 150bid	36	19	52.8	17	47.2	0.0000	1.09	0.58	2.07	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.
 [4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.3.4 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
White									0.3223	
Placebo	78	49	62.8	29	37.2	0.2525				
Nint 150bid	89	41	46.1	48	53.9	0.3848	0.74	0.49	1.12	
Asian										
Placebo	62	29	46.8	33	53.2	0.4425				
Nint 150bid	53	26	49.1	27	50.9	0.3518	1.25	0.74	2.13	
Black or African American										
Placebo	7	4	57.1	3	42.9	0.4286				
Nint 150bid	6	4	66.7	2	33.3	0.3333	1.04	0.23	4.65	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.3.5 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval Lower Upper		
Asia										0.3972
Placebo	59	27	45.8	32	54.2	0.4480				
Nint 150bid	52	26	50.0	26	50.0	0.3464	1.32	0.77	2.26	
Europe										
Placebo	68	41	60.3	27	39.7	0.2808				
Nint 150bid	76	34	44.7	42	55.3	0.3899	0.73	0.46	1.15	
Canada and United States										
Placebo	16	11	68.8	5	31.3	0.2813				
Nint 150bid	12	7	58.3	5	41.7	0.3750	0.72	0.26	1.98	
Rest of World										
Placebo	5	3	60.0	2	40.0	0.0000				
Nint 150bid	9	5	55.6	4	44.4	0.3750	2.26	0.43	11.95	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.3.6 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Diffuse cutaneous SSc										0.6838
Placebo	72	39	54.2	33	45.8	0.3146				
Nint 150bid	74	36	48.6	38	51.4	0.4115	1.02	0.65	1.61	
Limited cutaneous SSc										
Placebo	76	43	56.6	33	43.4	0.3565				
Nint 150bid	75	36	48.0	39	52.0	0.3266	0.89	0.57	1.39	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.3.7 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Positive										0.4291
Placebo	89	19	21.3	70	78.7	0.6232				
Nint 150bid	89	18	20.2	71	79.8	0.7453	1.00	0.52	1.91	
Negative										
Placebo	59	19	32.2	40	67.8	0.5972				
Nint 150bid	60	12	20.0	48	80.0	0.5676	0.70	0.34	1.44	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred].
 [4] Based on Cox's regression model with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.3.8 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval Lower Upper		
Male										0.6079
Placebo	37	12	32.4	25	67.6	0.6182				
Nint 150bid	30	7	23.3	23	76.7	0.6994	0.80	0.31	2.07	
Female										
Placebo	111	26	23.4	85	76.6	0.6198				
Nint 150bid	119	23	19.3	96	80.7	0.6536	0.93	0.53	1.64	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.
 [4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.3.9 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<65										0.8715
Placebo	110	28	25.5	82	74.5	0.5902				
Nint 150bid	113	23	20.4	90	79.6	0.6891	0.85	0.49	1.47	
>=65										
Placebo	38	10	26.3	28	73.7	0.6969				
Nint 150bid	36	7	19.4	29	80.6	0.5825	0.89	0.33	2.40	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.3.10 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval Lower Upper		
White										0.8375
Placebo	78	20	25.6	58	74.4	0.6442				
Nint 150bid	89	17	19.1	72	80.9	0.6402	0.77	0.40	1.48	
Asian										
Placebo	62	16	25.8	46	74.2	0.6785				
Nint 150bid	53	11	20.8	42	79.2	0.7330	0.92	0.43	1.99	
Black or African American										
Placebo	7	2	28.6	5	71.4	0.4167				
Nint 150bid	6	2	33.3	4	66.7	0.6667	3.40	0.22	51.51	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.3.11 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval Lower Upper		
Asia										0.8092
Placebo	59	14	23.7	45	76.3	0.7094				
Nint 150bid	52	11	21.2	41	78.8	0.7295	0.99	0.45	2.20	
Europe										
Placebo	68	18	26.5	50	73.5	0.6412				
Nint 150bid	76	15	19.7	61	80.3	0.6462	0.72	0.36	1.42	
Canada and United States										
Placebo	16	4	25.0	12	75.0	0.3500				
Nint 150bid	12	3	25.0	9	75.0	0.6667	3.30	0.45	24.24	
Rest of World										
Placebo	5	2	40.0	3	60.0	0.4000				
Nint 150bid	9	1	11.1	8	88.9	0.8571	0.39	0.02	8.91	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.3.12 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval Lower Upper		
Diffuse cutaneous SSc										0.7786
Placebo	72	16	22.2	56	77.8	0.5375				
Nint 150bid	74	14	18.9	60	81.1	0.7261	0.93	0.45	1.91	
Limited cutaneous SSc										
Placebo	76	22	28.9	54	71.1	0.6247				
Nint 150bid	75	16	21.3	59	78.7	0.5914	0.79	0.41	1.51	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 7.4.1 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by ATA status
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Positive										0.3795
Placebo	89	18	20.2	71	79.8	0.7243				
Nint 150bid	89	18	20.2	71	79.8	0.0000	1.02	0.53	1.96	
Negative										
Placebo	59	6	10.2	53	89.8	0.8757				
Nint 150bid	60	3	5.0	57	95.0	0.9091	0.54	0.14	2.20	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS.
 [4] Based on Cox's regression model with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Table 7.4.2 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by gender
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Male									0.4962	
Placebo	37	7	18.9	30	81.1	0.8006				
Nint 150bid	30	4	13.3	26	86.7	0.8549	0.59	0.17	2.05	
Female										
Placebo	111	17	15.3	94	84.7	0.7837				
Nint 150bid	119	17	14.3	102	85.7	0.6058	1.01	0.51	1.99	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Table 7.4.3 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by age
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / ≥ 65)/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<65										0.6923
Placebo	110	18	16.4	92	83.6	0.7772				
Nint 150bid	113	17	15.0	96	85.0	0.6123	0.95	0.49	1.85	
≥ 65										
Placebo	38	6	15.8	32	84.2	0.8212				
Nint 150bid	36	4	11.1	32	88.9	0.8627	0.60	0.16	2.22	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Table 7.4.4 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by race
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
White									0.7885	
Placebo	78	13	16.7	65	83.3	0.7892				
Nint 150bid	89	14	15.7	75	84.3	0.7786	0.88	0.42	1.88	
Asian										
Placebo	62	10	16.1	52	83.9	0.7847				
Nint 150bid	53	5	9.4	48	90.6	0.0000	0.62	0.21	1.82	
Black or African American										
Placebo	7	1	14.3	6	85.7	0.8571				
Nint 150bid	6	1	16.7	5	83.3	0.8333	0.49	0.02	11.87	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Table 7.4.5 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by region
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Asia									0.9312	
Placebo	59	9	15.3	50	84.7	0.7954				
Nint 150bid	52	5	9.6	47	90.4	0.0000	0.68	0.23	2.04	
Europe										
Placebo	68	13	19.1	55	80.9	0.7582				
Nint 150bid	76	13	17.1	63	82.9	0.7904	0.80	0.37	1.74	
Canada and United States										
Placebo	16	2	12.5	14	87.5	0.8750				
Nint 150bid	12	2	16.7	10	83.3	0.8333	1.37	0.19	9.77	
Rest of World										
Placebo	5	0	0.0	5	100.0	1.0000				
Nint 150bid	9	1	11.1	8	88.9	0.5000	n.d.			

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

n.d.: at least one treatment group has zero events and HR is not given.

Table 7.4.6 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by SSc subtype
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval Lower Upper		
Diffuse cutaneous SSc										0.1333
Placebo	72	13	18.1	59	81.9	0.7689				
Nint 150bid	74	16	21.6	58	78.4	0.6944	1.20	0.58	2.50	
Limited cutaneous SSc										
Placebo	76	11	14.5	65	85.5	0.8068				
Nint 150bid	75	5	6.7	70	93.3	0.6279	0.47	0.16	1.36	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Teil I: Gesamtpopulation

B) Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten

c) Zusätzliche Subgruppenanalysen

Subgruppe Körpergewicht (52 Wochen, Gesamtstudiendauer)

4.30.1 Total population - FVC

Table 30.1.1 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
Treated Set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
<=65 kg										0.8619
Placebo	117	-88.8	21.6	-131.1	-46.4					
Nint 150bid	120	-51.9	22.0	-95.1	-8.7	36.84	30.56	-23.19	96.87	
>65 kg										
Placebo	171	-96.5	17.8	-131.4	-61.5					
Nint 150bid	167	-52.7	18.0	-88.1	-17.4	43.73	25.15	-5.67	93.14	

[1][2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects of ATA status and gender, fixed continuous effects of baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 30.1.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at week 52 of >5% by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	288	102	35.4	288	92	31.9	0.378	0.90	(0.72	1.13)	0.86	(0.60	1.21)	-0.03	(-0.11	0.04)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.043
<=65 kg	117	38	32.5	120	46	38.3	0.346	1.18	(0.84	1.67)	1.30	(0.76	2.23)	0.06	(-0.06	0.18)		
>65 kg	171	64	37.4	168	46	27.4	0.048	0.73	(0.53	1.00)	0.63	(0.39	0.99)	-0.10	(-0.20	-0.00)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors).

Table 30.1.3 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at week 52 of >5% by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) using worst observation carried forward - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	82	28.5	287	59	20.6	0.027	0.72	(0.54	0.97)	0.65	(0.44	0.96)	-0.08	(-0.15	-0.01)	
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																	0.008
<=65 kg	117	27	23.1	120	32	26.7	0.523	1.16	(0.74	1.80)	1.20	(0.66	2.18)	0.04	(-0.07	0.15)	
>65 kg	171	55	32.2	167	27	16.2	<.001	0.50	(0.33	0.76)	0.41	(0.24	0.69)	-0.16	(-0.25	-0.07)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

Table 30.1.4 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at week 52 of >10% by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	52	18.1	288	61	21.2	0.345	1.17	(0.84 1.63)	1.22	(0.81 1.84)	0.03	(-0.03 0.10)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																0.405	
<=65 kg	117	21	17.9	120	29	24.2	0.241	1.35	(0.82 2.22)	1.49	(0.79 2.83)	0.06	(-0.04 0.17)				
>65 kg	171	31	18.1	168	32	19.0	0.828	1.05	(0.67 1.64)	1.04	(0.60 1.81)	0.01	(-0.07 0.09)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors).

tlf\r230-prop-eff.sas 04JUN2020

Table 30.1.5 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at week 52 of >10% by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) using worst observation carried forward - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	24	8.3	287	20	7.0	0.538	0.84	(0.47 1.48)	0.82	(0.44 1.52)	-0.01	(-0.06 0.03)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																0.426	
<=65 kg	117	9	7.7	120	10	8.3	0.856	1.08	(0.46 2.57)	1.10	(0.43 2.86)	0.01	(-0.06 0.08)				
>65 kg	171	15	8.8	167	10	6.0	0.328	0.68	(0.32 1.48)	0.66	(0.28 1.50)	-0.03	(-0.08 0.03)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

tlf\r230-prop-eff.sas 04JUN2020

Table 30.1.6 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
<=65 kg										0.8687
Placebo	117	-90.7	17.4	-124.8	-56.5					
Nint 150bid	120	-59.9	17.8	-94.8	-25.0	30.79	24.70	-17.73	79.32	
>65 kg										
Placebo	171	-87.6	14.3	-115.7	-59.4					
Nint 150bid	167	-51.5	14.3	-79.7	-23.3	36.06	20.11	-3.45	75.58	

[1][2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects of ATA status and gender, fixed continuous effects of baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 30.2.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at Week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Absolute change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
0.0909														
<=65 kg														
Placebo	117	12.3	10.4	9.6	9.1	-2.14	0.41	-2.95	-1.33					
Nint 150bid	120	11.7	9.4	9.5	8.2	-1.58	0.42	-2.41	-0.75	0.56	0.59	-0.59	1.72	
>65 kg														
Placebo	169	9.9	7.4	8.6	6.5	-1.84	0.34	-2.51	-1.17					
Nint 150bid	168	11.1	9.1	8.2	7.0	-2.57	0.34	-3.24	-1.89	-0.73	0.48	-1.68	0.22	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower score indicates less skin thickening.

Table 30.2.2 Proportion of patients with an absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points at week 52 by baseline bodyweight (≤ 65 kg/ >65 kg) - Treated set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	51	17.7	288	56	19.4	0.592	1.10	(0.78 1.55)	1.17	(0.76 1.79)	0.02	(-0.05 0.08)				
Baseline bodyweight (≤ 65 kg / >65 kg)																0.014	
<=65 kg	117	16	13.7	120	31	25.8	0.019	1.89	(1.09 3.26)	2.19	(1.14 4.37)	0.12	(0.02 0.22)				
>65 kg	171	35	20.5	168	25	14.9	0.178	0.73	(0.46 1.16)	0.72	(0.40 1.28)	-0.06	(-0.14 0.03)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors). Lower score indicates less skin thickening.

Table 30.2.3 Proportion of patients with an absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points at week 52 by baseline bodyweight (≤ 65 kg/ >65 kg) using worst observation carried forward - Treated Set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	284	18	6.3	284	18	6.3	1.000	1.00	(0.53	1.88)	1.03	(0.52	2.05)	0.00	(-0.04	0.04)		
Baseline bodyweight (≤ 65 kg / >65 kg)																		0.027
<=65 kg	116	4	3.4	117	11	9.4	0.064	2.73	(0.89	8.32)	2.83	(0.93	10.55)	0.06	(-0.00	0.12)		
>65 kg	168	14	8.3	167	7	4.2	0.118	0.50	(0.21	1.21)	0.51	(0.19	1.28)	-0.04	(-0.09	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.

Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach. Lower score indicates less skin thickening.

Table 30.2.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
0.2061														
<=65 kg														
Placebo	117	12.3	10.4	8.1	7.5	-2.55	0.71	-3.95	-1.16					
Nint 150bid	120	11.7	9.4	8.3	7.1	-2.19	0.70	-3.57	-0.80	0.37	1.00	-1.60	2.33	
>65 kg														
Placebo	169	9.9	7.4	8.5	8.1	-1.99	0.52	-3.02	-0.97					
Nint 150bid	168	11.1	9.1	6.4	5.9	-3.19	0.51	-4.19	-2.19	-1.20	0.72	-2.63	0.23	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

4.30.3 Total population - SGRQ

Table 30.3.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
0.2331														
<=65 kg														
Placebo	115	36.67	21.17	37.64	20.79	0.05	1.37	-2.64	2.73					
Nint 150bid	117	37.25	20.13	36.78	20.63	-0.05	1.38	-2.76	2.66	-0.09	1.94	-3.90	3.71	
>65 kg														
Placebo	168	41.28	20.62	39.16	21.98	-1.49	1.12	-3.70	0.71					
Nint 150bid	165	43.21	19.87	43.23	20.85	1.42	1.15	-0.84	3.69	2.92	1.61	-0.24	6.08	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 30.3.2 Proportion of patients with an absolute change from baseline in SGRQ \geq 4 points at week 52 by baseline bodyweight (\leq 65kg/ $>$ 65kg) - Treated set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	288	118	41.0	288	143	49.7	0.036	1.21	(1.01 1.45)	1.43	(1.03 2.00)	0.09	(0.01 0.17)				
Baseline bodyweight (\leq 65kg / $>$ 65kg)																0.857	
\leq 65 kg	117	49	41.9	120	62	51.7	0.131	1.23	(0.94 1.62)	1.49	(0.88 2.51)	0.10	(-0.03 0.22)				
$>$ 65 kg	171	69	40.4	168	81	48.2	0.145	1.19	(0.94 1.52)	1.40	(0.90 2.16)	0.08	(-0.03 0.18)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors). A high score corresponds to worse impairment.

tlf\r230-prop-eff.sas 04JUN2020

Table 30.3.3 Proportion of patients with an absolute change from baseline in SGRQ \geq 4 points at week 52 by baseline bodyweight (\leq 65kg/ $>$ 65kg) using worst observation carried forward - Treated set

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	278	93	33.5	272	111	40.8	0.074	1.22	(0.98 1.52)	1.38	(0.98 1.96)	0.07	(-0.01 0.15)				
Baseline bodyweight (\leq 65kg / $>$ 65kg)																0.856	
<=65 kg	113	39	34.5	112	48	42.9	0.199	1.24	(0.89 1.73)	1.44	(0.84 2.47)	0.08	(-0.04 0.21)				
>65 kg	165	54	32.7	160	63	39.4	0.212	1.20	(0.90 1.61)	1.34	(0.85 2.13)	0.07	(-0.04 0.17)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.

Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

A high score corresponds to worse impairment.

tlf\r230-prop-eff.sas 04JUN2020

Table 30.3.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.1037	
<=65 kg														
Placebo	115	36.67	21.17	34.25	21.57	-1.53	1.62	-4.72	1.66					
Nint 150bid	117	37.25	20.13	33.53	19.95	-2.47	1.63	-5.67	0.72	-0.94	2.29	-5.45	3.56	
>65 kg														
Placebo	168	41.28	20.62	37.80	22.14	-0.77	1.26	-3.25	1.72					
Nint 150bid	165	43.21	19.87	42.89	19.69	3.04	1.28	0.52	5.57	3.81	1.80	0.27	7.35	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

4.30.4 Total population - CRISS

Table 30.4.1 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 through multiple imputations by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Treated Set

Baseline bodyweight/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [2]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					0.5709
<=65 kg					
Placebo	12.0				
Nint 150bid	10.3	0.84	0.33	2.16	
>65 kg					
Placebo	11.6				
Nint 150bid	13.5	1.18	0.56	2.50	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.

Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

4.30.5 Total population - Death

Table 30.5.1 Time to death over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
Treated Set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower Upper		
										0.5263
<=65 kg Placebo	117	4	3.4	113	96.6	0.9614				
Nint 150bid	120	3	2.5	117	97.5	0.9739	0.76	0.17	3.40	
>65 kg Placebo	171	5	2.9	166	97.1	0.9669				
Nint 150bid	168	7	4.2	161	95.8	0.9411	1.46	0.46	4.60	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by ATA status

[3] Based on a Cox's regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by ATA status

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

4.30.6 Total population - Digital ulcer net burden

Table 30.6.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
<=65 kg													0.4252	
Placebo	117	0.20	0.65	0.23	0.75	0.05	0.07	-0.08	0.19					
Nint 150bid	120	0.33	0.89	0.30	1.03	0.08	0.07	-0.06	0.22	0.03	0.10	-0.17	0.22	
>65 kg														
Placebo	171	0.20	0.70	0.25	0.71	0.07	0.06	-0.04	0.18					
Nint 150bid	168	0.15	0.58	0.16	0.48	-0.01	0.06	-0.12	0.11	-0.08	0.08	-0.24	0.08	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

Table 30.6.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.7572	
<=65 kg														
Placebo	117	0.20	0.65	0.10	0.45	0.02	0.12	-0.23	0.26					
Nint 150bid	120	0.33	0.89	0.14	0.65	-0.00	0.12	-0.24	0.24	-0.02	0.17	-0.36	0.32	
>65 kg														
Placebo	171	0.20	0.70	0.22	0.89	0.07	0.08	-0.10	0.23					
Nint 150bid	168	0.15	0.58	0.15	0.46	-0.02	0.08	-0.17	0.14	-0.08	0.12	-0.31	0.15	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

4.30.7 Total population - SHAQ

Table 30.7.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.7474	
<=65 kg														
Placebo	113	0.55	0.60	0.56	0.66	0.016	0.038	-0.059	0.090					
Nint 150bid	117	0.68	0.76	0.65	0.74	0.061	0.038	-0.013	0.136	0.046	0.054	-0.060	0.151	
>65 kg														
Placebo	168	0.55	0.56	0.57	0.58	0.027	0.031	-0.034	0.087					
Nint 150bid	166	0.63	0.66	0.66	0.69	0.050	0.031	-0.012	0.111	0.023	0.044	-0.063	0.110	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 30.7.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.6976	
<=65 kg														
Placebo	109	2.61	2.46	2.57	2.65	-0.040	0.224	-0.480	0.401					
Nint 150bid	109	3.05	2.68	3.00	2.62	0.268	0.227	-0.178	0.714	0.307	0.319	-0.320	0.934	
>65 kg														
Placebo	159	2.49	2.41	2.53	2.39	0.015	0.184	-0.346	0.376					
Nint 150bid	158	2.70	2.81	2.80	2.80	0.162	0.185	-0.201	0.526	0.147	0.261	-0.365	0.659	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.7.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.7222	
<=65 kg														
Placebo	109	1.19	1.81	1.40	2.04	0.031	0.246	-0.453	0.515					
Nint 150bid	108	1.82	2.48	3.29	2.93	1.657	0.249	1.167	2.148	1.626	0.351	0.937	2.316	
>65 kg														
Placebo	157	1.69	2.33	1.66	2.25	0.104	0.202	-0.293	0.501					
Nint 150bid	156	1.82	2.55	3.29	3.03	1.569	0.204	1.169	1.970	1.465	0.287	0.901	2.029	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.7.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.4612	
<=65 kg														
Placebo	109	2.39	2.55	2.57	2.56	-0.012	0.219	-0.442	0.417					
Nint 150bid	109	2.77	2.63	2.76	2.59	-0.003	0.220	-0.436	0.429	0.009	0.310	-0.599	0.617	
>65 kg														
Placebo	158	3.23	2.80	3.15	2.83	0.056	0.179	-0.295	0.408					
Nint 150bid	156	3.38	3.09	3.52	2.84	0.361	0.181	0.005	0.717	0.304	0.254	-0.195	0.804	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.7.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.9458	
<=65 kg														
Placebo	109	2.89	2.97	2.68	2.63	-0.088	0.239	-0.558	0.382					
Nint 150bid	108	2.77	2.85	3.41	3.01	0.653	0.243	0.175	1.130	0.741	0.341	0.071	1.411	
>65 kg														
Placebo	158	2.80	2.85	2.17	2.40	-0.628	0.197	-1.015	-0.241					
Nint 150bid	156	2.97	3.18	2.92	3.18	0.083	0.198	-0.307	0.472	0.711	0.280	0.162	1.260	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.7.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
0.1068														
<=65 kg														
Placebo	109	1.63	2.73	1.46	2.40	-0.024	0.227	-0.469	0.421					
Nint 150bid	109	1.87	2.81	2.31	3.10	0.790	0.229	0.340	1.240	0.814	0.322	0.182	1.447	
>65 kg														
Placebo	158	1.09	2.10	1.21	2.17	0.007	0.187	-0.360	0.374					
Nint 150bid	155	1.32	2.69	1.48	2.60	0.147	0.189	-0.225	0.518	0.139	0.266	-0.383	0.662	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.7.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSC VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.8499	
<=65 kg														
Placebo	109	3.59	2.69	3.46	2.67	-0.168	0.214	-0.588	0.252					
Nint 150bid	109	3.68	2.79	3.77	2.86	0.146	0.216	-0.279	0.571	0.314	0.304	-0.283	0.912	
>65 kg														
Placebo	158	3.72	2.71	3.58	2.63	-0.144	0.176	-0.489	0.201					
Nint 150bid	156	4.12	2.87	3.97	2.69	0.096	0.178	-0.253	0.445	0.240	0.250	-0.252	0.731	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSC VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.7.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
0.7156														
<=65 kg														
Placebo	113	0.55	0.60	0.42	0.59	0.005	0.047	-0.088	0.098					
Nint 150bid	117	0.68	0.76	0.55	0.67	0.028	0.047	-0.066	0.121	0.023	0.067	-0.109	0.154	
>65 kg														
Placebo	168	0.55	0.56	0.54	0.59	0.048	0.037	-0.025	0.121					
Nint 150bid	166	0.63	0.66	0.56	0.56	0.040	0.037	-0.033	0.113	-0.008	0.052	-0.111	0.095	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 30.7.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]	
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval			
								Lower	Upper			Lower	Upper		
0.2384															
<=65 kg															
Placebo	109	2.61	2.46	1.99	2.38	-0.295	0.281	-0.848	0.258						
Nint 150bid	109	3.05	2.68	2.85	2.78	0.208	0.295	-0.371	0.788	0.503	0.407	-0.298	1.305		
>65 kg															
Placebo	159	2.49	2.41	2.65	2.60	0.178	0.220	-0.256	0.611						
Nint 150bid	158	2.70	2.81	2.31	2.66	0.074	0.222	-0.362	0.511	-0.103	0.313	-0.718	0.512		

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.7.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.0599	
<=65 kg														
Placebo	109	1.19	1.81	1.48	1.79	0.112	0.298	-0.475	0.699					
Nint 150bid	108	1.82	2.48	3.69	3.07	1.887	0.312	1.274	2.499	1.774	0.431	0.927	2.622	
>65 kg														
Placebo	157	1.69	2.33	1.70	2.24	0.352	0.233	-0.106	0.809					
Nint 150bid	156	1.82	2.55	2.56	2.62	1.103	0.234	0.642	1.564	0.751	0.330	0.101	1.401	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.7.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.5211	
<=65 kg														
Placebo	109	2.39	2.55	2.44	2.59	0.119	0.272	-0.417	0.655					
Nint 150bid	109	2.77	2.63	2.31	2.51	-0.153	0.284	-0.711	0.405	-0.272	0.392	-1.043	0.500	
>65 kg														
Placebo	158	3.23	2.80	2.87	2.68	0.107	0.212	-0.309	0.523					
Nint 150bid	156	3.38	3.09	3.01	2.72	0.152	0.214	-0.268	0.573	0.045	0.301	-0.546	0.637	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.7.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.4395	
<=65 kg														
Placebo	109	2.89	2.97	2.35	2.60	-0.461	0.299	-1.050	0.128					
Nint 150bid	108	2.77	2.85	2.11	2.52	-0.447	0.315	-1.066	0.172	0.014	0.434	-0.841	0.868	
>65 kg														
Placebo	158	2.80	2.85	2.65	2.86	-0.033	0.232	-0.490	0.424					
Nint 150bid	156	2.97	3.18	2.15	2.64	-0.442	0.235	-0.903	0.020	-0.408	0.330	-1.058	0.241	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.7.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
0.7008														
<=65 kg														
Placebo	109	1.63	2.73	1.61	2.54	0.017	0.262	-0.499	0.532					
Nint 150bid	109	1.87	2.81	1.70	2.57	0.239	0.275	-0.302	0.780	0.222	0.380	-0.525	0.969	
>65 kg														
Placebo	158	1.09	2.10	1.14	2.19	-0.035	0.204	-0.437	0.366					
Nint 150bid	155	1.32	2.69	1.35	2.21	0.003	0.206	-0.401	0.408	0.039	0.290	-0.531	0.609	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.7.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.8876	
<=65 kg														
Placebo	109	3.59	2.69	3.05	2.42	-0.239	0.252	-0.734	0.257					
Nint 150bid	109	3.68	2.79	3.42	2.56	-0.022	0.263	-0.539	0.495	0.217	0.363	-0.498	0.932	
>65 kg														
Placebo	158	3.72	2.71	3.38	2.54	-0.095	0.197	-0.483	0.293					
Nint 150bid	156	4.12	2.87	3.76	2.54	0.057	0.199	-0.335	0.449	0.152	0.280	-0.400	0.704	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

4.30.8 Total population - FACIT

Table 30.8.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.5161	
<=65 kg														
Placebo	114	44.2	9.6	45.7	10.8	0.64	0.65	-0.64	1.93					
Nint 150bid	116	45.9	10.0	45.7	9.5	0.83	0.66	-0.46	2.12	0.19	0.93	-1.63	2.01	
>65 kg														
Placebo	171	46.7	10.0	46.5	10.4	0.15	0.53	-0.89	1.18					
Nint 150bid	167	47.8	9.3	48.3	10.1	1.11	0.54	0.05	2.17	0.96	0.75	-0.52	2.44	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 30.8.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.3782	
<=65 kg														
Placebo	116	44.7	9.9	46.0	10.3	0.70	0.60	-0.48	1.88					
Nint 150bid	117	46.0	10.2	46.7	10.7	1.52	0.60	0.33	2.71	0.82	0.85	-0.85	2.49	
>65 kg														
Placebo	171	46.6	9.2	46.1	9.6	-0.08	0.49	-1.05	0.89					
Nint 150bid	168	47.4	9.5	48.6	10.0	1.71	0.50	0.73	2.70	1.79	0.70	0.41	3.17	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 30.8.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (Dysp. Limit. Score) at week 100 by baseline bodywgt (<=65kg/>65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.4361	
<=65 kg														
Placebo	114	44.2	9.6	44.0	9.8	1.27	0.81	-0.32	2.87					
Nint 150bid	116	45.9	10.0	46.0	9.8	1.03	0.81	-0.57	2.62	-0.25	1.15	-2.50	2.01	
>65 kg														
Placebo	171	46.7	10.0	45.6	10.1	0.52	0.62	-0.70	1.74					
Nint 150bid	167	47.8	9.3	47.4	9.7	1.40	0.63	0.17	2.64	0.88	0.88	-0.86	2.62	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 30.8.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (Func. Limit. Score) at week 100 by baseline bodywgt (<=65/>65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks					Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]	
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower		Upper
													0.6720	
<=65 kg														
Placebo	116	44.7	9.9	43.8	10.2	0.94	0.80	-0.63	2.51					
Nint 150bid	117	46.0	10.2	46.3	9.3	1.38	0.80	-0.20	2.96	0.44	1.13	-1.79	2.67	
>65 kg														
Placebo	171	46.6	9.2	45.3	9.7	0.10	0.62	-1.11	1.31					
Nint 150bid	168	47.4	9.5	46.8	10.1	1.15	0.62	-0.08	2.37	1.05	0.88	-0.68	2.77	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

4.30.9 Total population - EQ-5D-5L VAS score

Table 30.9.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.7325	
<=65 kg														
Placebo	117	68.44	18.27	68.73	20.09	0.66	1.69	-2.65	3.98					
Nint 150bid	120	68.33	21.48	65.10	20.78	-3.29	1.70	-6.63	0.06	-3.95	2.40	-8.66	0.76	
>65 kg														
Placebo	171	65.88	19.56	67.49	20.34	0.85	1.39	-1.88	3.58					
Nint 150bid	168	65.34	18.92	65.30	19.89	-2.04	1.41	-4.81	0.73	-2.89	1.98	-6.77	1.00	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 30.9.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
0.6574														
<=65 kg														
Placebo	117	68.44	18.27	69.44	19.60	-0.80	2.00	-4.74	3.14					
Nint 150bid	120	68.33	21.48	65.34	21.16	-3.30	2.02	-7.27	0.67	-2.50	2.84	-8.09	3.09	
>65 kg														
Placebo	171	65.88	19.56	67.95	20.45	-0.72	1.54	-3.75	2.31					
Nint 150bid	168	65.34	18.92	66.78	19.68	-1.63	1.56	-4.69	1.43	-0.90	2.19	-5.21	3.40	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

4.30.10 Total population - Global VAS score

Table 30.10.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.7731	
<=65 kg														
Placebo	117	6.32	1.86	6.21	2.29	-0.04	0.20	-0.43	0.35					
Nint 150bid	119	6.14	2.14	5.91	2.32	-0.35	0.20	-0.74	0.04	-0.31	0.28	-0.85	0.24	
>65 kg														
Placebo	169	6.31	2.07	6.19	2.26	-0.13	0.16	-0.44	0.19					
Nint 150bid	165	5.93	2.18	5.79	2.22	-0.33	0.16	-0.65	-0.00	-0.20	0.23	-0.66	0.25	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 30.10.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.1840	
<=65 kg														
Placebo	117	6.04	1.98	6.64	1.95	0.45	0.18	0.10	0.79					
Nint 150bid	120	6.17	2.17	6.03	2.03	-0.20	0.18	-0.55	0.15	-0.64	0.25	-1.13	-0.15	
>65 kg														
Placebo	169	6.28	1.90	6.38	2.07	0.11	0.15	-0.17	0.40					
Nint 150bid	167	6.25	1.97	6.21	2.07	-0.10	0.15	-0.39	0.19	-0.21	0.21	-0.62	0.19	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 30.10.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.7019	
<=65 kg														
Placebo	117	6.32	1.86	6.40	2.34	-0.11	0.23	-0.58	0.35					
Nint 150bid	119	6.14	2.14	5.78	2.45	-0.59	0.24	-1.05	-0.12	-0.47	0.33	-1.13	0.18	
>65 kg														
Placebo	169	6.31	2.07	6.55	2.11	0.11	0.18	-0.25	0.47					
Nint 150bid	165	5.93	2.18	5.97	2.11	-0.20	0.19	-0.57	0.17	-0.31	0.26	-0.83	0.20	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 30.10.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.5416	
<=65 kg														
Placebo	117	6.04	1.98	6.35	2.18	0.09	0.23	-0.36	0.54					
Nint 150bid	120	6.17	2.17	6.31	1.96	0.12	0.23	-0.34	0.57	0.03	0.32	-0.61	0.67	
>65 kg														
Placebo	169	6.28	1.90	6.71	1.94	0.30	0.18	-0.06	0.65					
Nint 150bid	167	6.25	1.97	6.51	1.98	0.07	0.18	-0.28	0.43	-0.22	0.25	-0.72	0.28	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Teil II: Non-MMF-Population

B) Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten

c) Zusätzliche Subgruppenanalysen

Subgruppe Körpergewicht (52 Wochen, Gesamtstudiendauer)

Table 30.11.1 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
Treated Set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
<=65 kg										0.5515
Placebo	69	-80.1	29.2	-137.6	-22.6					
Nint 150bid	78	-43.5	28.2	-98.9	12.0	36.60	40.15	-42.46	115.65	
>65 kg										
Placebo	79	-151.4	27.3	-205.1	-97.6					
Nint 150bid	71	-81.4	28.6	-137.6	-25.1	69.99	39.00	-6.79	146.77	

[1][2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects of ATA status and gender, fixed continuous effects of baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 30.11.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at week 52 of >5% by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	57	38.5	149	53	35.6	0.599	0.92	(0.69 1.24)	0.88	(0.55 1.41)	-0.03	(-0.14 0.08)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																0.147	
<=65 kg	69	23	33.3	78	30	38.5	0.518	1.15	(0.75 1.78)	1.27	(0.64 2.51)	0.05	(-0.10 0.21)				
>65 kg	79	34	43.0	71	23	32.4	0.180	0.75	(0.49 1.15)	0.62	(0.32 1.22)	-0.11	(-0.26 0.05)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors).

Table 30.11.3 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at week 52 of >5% by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) using worst observation carried forward - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	46	31.1	149	38	25.5	0.286	0.82	(0.57	1.18)	0.76	(0.46	1.26)	-0.06	(-0.16	0.05)		
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																		0.030
<=65 kg	69	15	21.7	78	22	28.2	0.367	1.30	(0.73	2.30)	1.42	(0.67	3.08)	0.06	(-0.07	0.20)		
>65 kg	79	31	39.2	71	16	22.5	0.028	0.57	(0.34	0.96)	0.45	(0.21	0.91)	-0.17	(-0.31	-0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

Table 30.11.4 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at week 52 of >10% by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	34	23.0	149	35	23.5	0.916	1.02	(0.68 1.55)	1.03	(0.60 1.77)	0.01	(-0.09 0.10)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																0.653	
<=65 kg	69	16	23.2	78	20	25.6	0.730	1.11	(0.62 1.96)	1.15	(0.54 2.49)	0.02	(-0.11 0.16)				
>65 kg	79	18	22.8	71	15	21.1	0.807	0.93	(0.51 1.70)	0.90	(0.41 1.96)	-0.02	(-0.15 0.12)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors).

Table 30.11.5 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at week 52 of >10% by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) using worst observation carried forward - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	17	11.5	149	16	10.7	0.837	0.93	(0.49 1.78)	0.93	(0.44 1.92)	-0.01	(-0.08 0.06)				
Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)																0.577	
<=65 kg	69	7	10.1	78	9	11.5	0.787	1.14	(0.45 2.89)	1.15	(0.40 3.39)	0.01	(-0.09 0.11)				
>65 kg	79	10	12.7	71	7	9.9	0.589	0.78	(0.31 1.94)	0.76	(0.26 2.09)	-0.03	(-0.13 0.07)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

Table 30.11.6 Rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial (up to 100 weeks) by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated Set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 100 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
<=65 kg										0.1889
Placebo	69	-84.0	23.1	-129.5	-38.6					
Nint 150bid	78	-54.1	22.7	-98.9	-9.4	29.89	32.09	-33.30	93.09	
>65 kg										
Placebo	79	-142.7	21.9	-185.8	-99.5					
Nint 150bid	71	-53.9	22.8	-98.7	-9.0	88.79	31.09	27.57	150.02	

[1][2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects of ATA status and gender, fixed continuous effects of baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 30.12.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at Week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Absolute change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
0.2695														
<=65 kg														
Placebo	69	10.9	10.5	8.6	8.8	-1.51	0.59	-2.67	-0.36					
Nint 150bid	78	10.3	9.0	8.8	8.5	-1.32	0.57	-2.44	-0.19	0.20	0.82	-1.42	1.81	
>65 kg														
Placebo	78	10.2	8.0	9.1	7.4	-0.90	0.55	-1.98	0.18					
Nint 150bid	71	10.3	8.8	7.7	6.8	-1.97	0.58	-3.10	-0.83	-1.07	0.80	-2.63	0.50	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower score indicates less skin thickening.

Table 30.12.2 Proportion of patients with an absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points at week 52 by baseline bodyweight (≤ 65 kg/ >65 kg) - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	29	19.6	149	35	23.5	0.414	1.20	(0.77 1.85)	1.32	(0.75 2.34)	0.04	(-0.05 0.13)				
Baseline bodyweight (≤ 65 kg / >65 kg)																0.154	
<=65 kg	69	11	15.9	78	21	26.9	0.107	1.69	(0.88 3.25)	2.02	(0.90 4.76)	0.11	(-0.02 0.24)				
>65 kg	79	18	22.8	71	14	19.7	0.647	0.87	(0.47 1.61)	0.87	(0.39 1.95)	-0.03	(-0.16 0.10)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors). Lower score indicates less skin thickening.

Table 30.12.3 Proportion of patients with an absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points at week 52 by baseline bodyweight (≤ 65 kg/ >65 kg) using worst observation carried forward - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	145	12	8.3	147	13	8.8	0.862	1.07	(0.50	2.26)	1.08	(0.47	2.50)	0.01	(-0.06	0.07)	
Baseline bodyweight (≤ 65 kg / >65 kg)																	0.207
<=65 kg	68	3	4.4	77	7	9.1	0.267	2.06	(0.55	7.66)	2.21	(0.58	10.69)	0.05	(-0.03	0.13)	
>65 kg	77	9	11.7	70	6	8.6	0.533	0.73	(0.27	1.96)	0.70	(0.22	2.08)	-0.03	(-0.13	0.07)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.

Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach. Lower score indicates less skin thickening.

Table 30.12.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Absolute change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
0.2055														
<=65 kg														
Placebo	69	10.9	10.5	7.3	7.7	-2.23	0.92	-4.05	-0.42					
Nint 150bid	78	10.3	9.0	11.2	8.3	-1.26	1.06	-3.35	0.83	0.98	1.40	-1.80	3.76	
>65 kg														
Placebo	78	10.2	8.0	11.6	9.2	-0.93	0.84	-2.59	0.74					
Nint 150bid	71	10.3	8.8	6.6	5.4	-2.30	0.83	-3.94	-0.67	-1.38	1.18	-3.72	0.96	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower score indicates less skin thickening.

4.30.13 Non-MMF population - SGRQ

Table 30.13.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
0.9068														
<=65 kg														
Placebo	69	36.08	22.52	36.13	21.07	-0.40	1.76	-3.86	3.07					
Nint 150bid	76	36.77	20.10	37.10	18.99	1.22	1.68	-2.08	4.52	1.62	2.43	-3.17	6.40	
>65 kg														
Placebo	76	39.27	21.34	37.68	21.26	-0.28	1.66	-3.54	2.98					
Nint 150bid	69	39.26	19.33	39.32	20.92	1.74	1.77	-1.75	5.22	2.02	2.42	-2.75	6.79	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 30.13.2 Proportion of patients with an absolute change from baseline in SGRQ \geq 4 points at week 52 by baseline bodyweight (\leq 65kg/ $>$ 65kg) - Treated set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	148	66	44.6	149	81	54.4	0.092	1.22	(0.97 1.54)	1.48	(0.93 2.37)	0.10	(-0.02 0.21)				
Baseline bodyweight (\leq 65kg / $>$ 65kg)																	0.520
<=65 kg	69	28	40.6	78	43	55.1	0.078	1.36	(0.96 1.93)	1.74	(0.90 3.40)	0.15	(-0.01 0.31)				
>65 kg	79	38	48.1	71	38	53.5	0.507	1.11	(0.81 1.53)	1.28	(0.66 2.48)	0.05	(-0.11 0.21)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors). A high score corresponds to worse impairment.

Table 30.13.3 Proportion of patients with an absolute change from baseline in SGRQ \geq 4 points at week 52 by baseline bodyweight (\leq 65kg/ $>$ 65kg) using worst observation carried forward - Treated set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	
Overall summary																	
All patients	142	52	36.6	141	63	44.7	0.167	1.22	(0.92 1.62)	1.41	(0.87 2.28)	0.08	(-0.03 0.19)				
Baseline bodyweight (\leq 65kg / $>$ 65kg)																0.396	
<=65 kg	68	22	32.4	75	34	45.3	0.112	1.40	(0.92 2.14)	1.75	(0.89 3.51)	0.13	(-0.03 0.29)				
>65 kg	74	30	40.5	66	29	43.9	0.684	1.08	(0.74 1.60)	1.15	(0.59 2.28)	0.03	(-0.13 0.20)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.

Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

A high score corresponds to worse impairment.

Table 30.13.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.1976	
<=65 kg														
Placebo	69	36.08	22.52	31.47	18.25	-1.90	2.23	-6.29	2.49					
Nint 150bid	76	36.77	20.10	35.07	20.04	-2.93	2.17	-7.22	1.35	-1.03	3.11	-7.18	5.11	
>65 kg														
Placebo	76	39.27	21.34	36.21	22.88	0.31	2.06	-3.75	4.37					
Nint 150bid	69	39.26	19.33	43.36	19.57	4.88	2.19	0.56	9.20	4.57	3.00	-1.36	10.49	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

4.30.14 Non-MMF population - CRISS

Table 30.14.1 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 through multiple imputations by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Treated Set (non-MMF population)

Baseline bodyweight/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [2]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					0.7301
<=65 kg					
Placebo	9.8				
Nint 150bid	9.2	0.93	0.26	3.35	
>65 kg					
Placebo	9.1				
Nint 150bid	11.3	1.27	0.37	4.34	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.

Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

4.30.15 Non-MMF population - Death

Table 30.15.1 Time to death over the whole trial by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
Treated Set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg)/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<=65 kg										0.2611
Placebo	69	3	4.3	66	95.7	0.9499				
Nint 150bid	78	1	1.3	77	98.7	0.9865	0.32	0.03	3.05	
>65 kg										
Placebo	79	4	5.1	75	94.9	0.9420				
Nint 150bid	71	5	7.0	66	93.0	0.9223	1.51	0.40	5.61	

Based on data collected up to 372 days after randomisation (52 weeks +7 days margin)

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by ATA status

[3] Based on a Cox's regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by ATA status

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

4.30.16 Non-MMF population - Digital ulcer net burden

Table 30.16.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
<=65 kg													0.4033	
Placebo	69	0.20	0.65	0.21	0.66	0.05	0.08	-0.10	0.20					
Nint 150bid	78	0.18	0.58	0.24	0.64	0.07	0.08	-0.08	0.22	0.01	0.11	-0.20	0.23	
>65 kg														
Placebo	79	0.18	0.62	0.30	0.80	0.14	0.07	0.00	0.29					
Nint 150bid	71	0.11	0.57	0.13	0.49	0.03	0.08	-0.12	0.18	-0.11	0.10	-0.32	0.09	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

Table 30.16.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 100 by baseline bodywgt (<=65kg/>65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.9990	
<=65 kg														
Placebo	69	0.20	0.65	0.00	0.00	0.09	0.19	-0.30	0.47					
Nint 150bid	78	0.18	0.58	0.30	0.95	0.31	0.20	-0.10	0.72	0.22	0.28	-0.34	0.79	
>65 kg														
Placebo	79	0.18	0.62	0.38	1.24	0.29	0.18	-0.06	0.64					
Nint 150bid	71	0.11	0.57	0.04	0.20	0.52	0.18	0.15	0.88	0.22	0.25	-0.28	0.73	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100).

4.30.17 Non-MMF population - SHAQ

Table 30.17.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.8848	
<=65 kg														
Placebo	68	0.51	0.62	0.49	0.67	0.007	0.051	-0.093	0.107					
Nint 150bid	76	0.53	0.67	0.56	0.67	0.065	0.048	-0.030	0.160	0.058	0.070	-0.080	0.195	
>65 kg														
Placebo	77	0.50	0.58	0.55	0.61	0.052	0.047	-0.042	0.145					
Nint 150bid	70	0.48	0.60	0.56	0.64	0.095	0.050	-0.003	0.194	0.044	0.069	-0.092	0.180	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 30.17.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
0.3501														
<=65 kg														
Placebo	65	2.72	2.40	2.34	2.44	-0.352	0.294	-0.932	0.228					
Nint 150bid	70	2.67	2.48	2.78	2.56	0.164	0.280	-0.387	0.714	0.515	0.406	-0.284	1.315	
>65 kg														
Placebo	76	2.48	2.45	2.54	2.64	0.070	0.267	-0.456	0.596					
Nint 150bid	65	2.52	2.87	2.49	2.63	0.057	0.287	-0.509	0.623	-0.013	0.392	-0.786	0.760	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.17.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
0.6847														
<=65 kg														
Placebo	65	1.22	1.86	1.19	1.79	-0.167	0.316	-0.789	0.455					
Nint 150bid	70	1.79	2.48	3.49	3.08	1.890	0.301	1.298	2.482	2.057	0.437	1.196	2.917	
>65 kg														
Placebo	75	1.38	2.18	0.96	1.76	-0.316	0.290	-0.887	0.254					
Nint 150bid	64	1.79	2.72	3.04	3.06	1.493	0.312	0.878	2.108	1.809	0.427	0.969	2.649	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.17.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.4156	
<=65 kg														
Placebo	65	2.39	2.72	2.39	2.54	0.036	0.284	-0.523	0.595					
Nint 150bid	70	2.47	2.47	2.51	2.45	0.078	0.270	-0.454	0.610	0.041	0.392	-0.730	0.813	
>65 kg														
Placebo	75	2.74	2.71	2.72	2.67	0.110	0.260	-0.402	0.622					
Nint 150bid	64	2.74	2.84	3.13	2.93	0.597	0.280	0.045	1.150	0.488	0.382	-0.265	1.241	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.17.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.6870	
<=65 kg														
Placebo	65	3.26	3.16	2.78	2.58	-0.153	0.312	-0.767	0.462					
Nint 150bid	69	2.51	2.68	3.23	3.02	0.578	0.299	-0.011	1.167	0.730	0.433	-0.122	1.583	
>65 kg														
Placebo	75	2.75	2.95	2.05	2.47	-0.695	0.287	-1.260	-0.130					
Nint 150bid	64	2.88	3.33	3.03	3.29	0.278	0.307	-0.326	0.883	0.974	0.420	0.146	1.801	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.17.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.2065	
<=65 kg														
Placebo	65	1.64	2.86	1.42	2.42	-0.082	0.295	-0.663	0.498					
Nint 150bid	70	1.45	2.40	2.23	3.02	0.885	0.280	0.333	1.437	0.968	0.407	0.166	1.769	
>65 kg														
Placebo	75	1.41	2.33	1.30	2.25	-0.017	0.269	-0.547	0.514					
Nint 150bid	63	1.09	2.44	1.35	2.52	0.230	0.294	-0.349	0.810	0.247	0.399	-0.539	1.033	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.17.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
0.4409														
<=65 kg														
Placebo	65	3.70	2.92	3.15	2.78	-0.396	0.295	-0.977	0.185					
Nint 150bid	70	3.41	2.76	3.61	2.83	0.106	0.281	-0.447	0.660	0.502	0.408	-0.301	1.305	
>65 kg														
Placebo	75	3.50	2.60	3.39	2.65	-0.063	0.271	-0.595	0.470					
Nint 150bid	64	3.64	2.74	3.36	2.65	-0.001	0.292	-0.576	0.575	0.062	0.398	-0.723	0.847	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.17.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
<=65 kg													0.3604	
Placebo	68	0.51	0.62	0.32	0.58	-0.002	0.067	-0.134	0.130					
Nint 150bid	76	0.53	0.67	0.61	0.64	0.107	0.066	-0.024	0.238	0.109	0.095	-0.078	0.296	
>65 kg														
Placebo	77	0.50	0.58	0.58	0.66	0.146	0.061	0.025	0.266					
Nint 150bid	70	0.48	0.60	0.51	0.54	0.135	0.065	0.008	0.263	-0.010	0.089	-0.185	0.165	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse impairment.

Table 30.17.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
<=65 kg													0.0146	
Placebo	65	2.72	2.40	1.51	2.05	-0.956	0.379	-1.704	-0.207					
Nint 150bid	70	2.67	2.48	3.19	2.80	0.538	0.395	-0.241	1.317	1.494	0.547	0.414	2.573	
>65 kg														
Placebo	76	2.48	2.45	2.42	2.80	0.039	0.340	-0.634	0.711					
Nint 150bid	65	2.52	2.87	1.83	2.31	-0.313	0.378	-1.059	0.434	-0.352	0.507	-1.353	0.650	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.17.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 100 by baseline bodywgt (<=65kg/>65kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.3540	
<=65 kg														
Placebo	65	1.22	1.86	1.40	1.84	0.113	0.401	-0.678	0.905					
Nint 150bid	70	1.79	2.48	3.70	3.11	1.675	0.411	0.864	2.487	1.562	0.575	0.427	2.697	
>65 kg														
Placebo	75	1.38	2.18	1.63	2.39	0.558	0.362	-0.157	1.273					
Nint 150bid	64	1.79	2.72	2.76	2.94	1.391	0.398	0.606	2.176	0.833	0.541	-0.235	1.902	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.17.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 100 by baseline bodywgt (<=65kg/>65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.8411	
<=65 kg														
Placebo	65	2.39	2.72	2.10	2.39	0.098	0.353	-0.598	0.795					
Nint 150bid	70	2.47	2.47	2.21	2.37	-0.183	0.361	-0.896	0.529	-0.282	0.506	-1.280	0.717	
>65 kg														
Placebo	75	2.74	2.71	2.55	2.63	0.301	0.317	-0.325	0.927					
Nint 150bid	64	2.74	2.84	2.65	2.79	0.158	0.348	-0.529	0.845	-0.143	0.471	-1.072	0.786	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.17.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
<=65 kg													0.4073	
Placebo	65	3.26	3.16	1.92	2.37	-0.931	0.380	-1.682	-0.180					
Nint 150bid	69	2.51	2.68	2.04	2.76	-0.538	0.394	-1.316	0.240	0.393	0.546	-0.686	1.472	
>65 kg														
Placebo	75	2.75	2.95	2.14	2.67	-0.423	0.342	-1.099	0.253					
Nint 150bid	64	2.88	3.33	1.93	2.54	-0.649	0.376	-1.392	0.094	-0.226	0.507	-1.228	0.775	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.17.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 100 by baseline bodywgt (<=65kg/>65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
<=65 kg													0.2034	
Placebo	65	1.64	2.86	1.28	2.39	-0.309	0.363	-1.026	0.407					
Nint 150bid	70	1.45	2.40	1.80	2.46	0.234	0.376	-0.508	0.976	0.543	0.522	-0.487	1.574	
>65 kg														
Placebo	75	1.41	2.33	1.50	2.57	0.227	0.325	-0.415	0.870					
Nint 150bid	63	1.09	2.44	1.08	1.98	-0.138	0.360	-0.848	0.572	-0.366	0.484	-1.322	0.591	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 30.17.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSC VAS score at week 100 by baseline bodywgt (<=65/>65kg)
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
<=65 kg													0.8858	
Placebo	65	3.70	2.92	2.94	2.44	-0.235	0.351	-0.928	0.459					
Nint 150bid	70	3.41	2.76	3.65	2.61	0.024	0.359	-0.684	0.732	0.258	0.503	-0.733	1.250	
>65 kg														
Placebo	75	3.50	2.60	3.16	2.54	0.004	0.317	-0.622	0.629					
Nint 150bid	64	3.64	2.74	3.53	2.81	0.163	0.348	-0.523	0.850	0.159	0.470	-0.768	1.087	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSC VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to more severe limitations.

4.30.18 Non-MMF population - FACIT

Table 30.18.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
0.7192														
<=65 kg														
Placebo	67	43.8	9.6	44.8	11.5	0.21	0.87	-1.50	1.92					
Nint 150bid	76	44.8	9.9	45.3	9.2	0.85	0.81	-0.75	2.45	0.64	1.19	-1.70	2.98	
>65 kg														
Placebo	79	45.2	10.0	45.7	10.7	0.94	0.79	-0.61	2.49					
Nint 150bid	71	46.4	9.2	46.8	10.8	0.98	0.84	-0.67	2.64	0.04	1.15	-2.22	2.31	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 30.18.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.5096	
<=65 kg														
Placebo	68	44.0	10.5	44.8	11.0	0.29	0.83	-1.35	1.93					
Nint 150bid	77	44.5	9.5	45.5	10.2	1.49	0.78	-0.04	3.02	1.20	1.14	-1.04	3.44	
>65 kg														
Placebo	79	45.7	9.2	44.8	9.6	-0.37	0.76	-1.87	1.13					
Nint 150bid	71	45.9	8.9	47.2	9.6	1.89	0.81	0.29	3.48	2.25	1.11	0.07	4.44	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 30.18.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (Dysp. Limit. Score) at week 100 by baseline bodywgt (<=65/>65kg)
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.8901	
<=65 kg														
Placebo	67	43.8	9.6	42.6	8.4	0.61	1.10	-1.57	2.78					
Nint 150bid	76	44.8	9.9	46.3	10.7	1.49	1.07	-0.62	3.60	0.88	1.54	-2.15	3.92	
>65 kg														
Placebo	79	45.2	10.0	45.1	10.7	1.34	0.98	-0.58	3.27					
Nint 150bid	71	46.4	9.2	46.5	10.0	1.94	1.05	-0.13	4.00	0.59	1.43	-2.22	3.41	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 30.18.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (Func. Limit. Score) at week 100 by baseline bodywgt (<=65/>65kg)
 Excl. CRF follow-up visits from patients not prem. discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.9089	
<=65 kg														
Placebo	68	44.0	10.5	41.9	8.7	0.24	1.13	-1.98	2.46					
Nint 150bid	77	44.5	9.5	46.2	10.0	1.75	1.09	-0.40	3.91	1.51	1.57	-1.59	4.61	
>65 kg														
Placebo	79	45.7	9.2	45.0	10.4	0.63	1.00	-1.34	2.61					
Nint 150bid	71	45.9	8.9	46.2	10.3	1.90	1.06	-0.19	4.00	1.27	1.46	-1.61	4.15	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A high score corresponds to increased functional limitations.

4.30.19 Non-MMF population - EQ-5D-5L VAS score

Table 30.19.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.4812	
<=65 kg														
Placebo	69	68.22	18.49	70.03	19.23	0.90	2.14	-3.32	5.12					
Nint 150bid	78	69.00	22.18	66.18	19.33	-2.78	2.01	-6.75	1.18	-3.68	2.94	-9.48	2.11	
>65 kg														
Placebo	79	67.82	19.35	68.58	22.07	-0.07	1.98	-3.97	3.83					
Nint 150bid	71	67.97	18.20	69.21	19.12	-0.84	2.10	-4.98	3.29	-0.77	2.89	-6.46	4.91	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 30.19.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
<=65 kg													0.6752	
Placebo	69	68.22	18.49	71.87	20.01	0.14	2.79	-5.36	5.64					
Nint 150bid	78	69.00	22.18	64.16	21.60	-4.51	2.77	-9.97	0.96	-4.65	3.93	-12.41	3.12	
>65 kg														
Placebo	79	67.82	19.35	68.06	22.27	-2.76	2.52	-7.73	2.22					
Nint 150bid	71	67.97	18.20	63.98	20.85	-5.14	2.69	-10.46	0.18	-2.39	3.69	-9.67	4.90	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). A lower score corresponds to worse health.

4.30.20 Non-MMF population - Global VAS score

Table 30.20.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.4204	
<=65 kg														
Placebo	69	6.17	1.97	6.31	2.35	0.10	0.27	-0.43	0.62					
Nint 150bid	77	6.19	2.10	5.76	2.23	-0.49	0.25	-0.99	-0.00	-0.59	0.37	-1.31	0.13	
>65 kg														
Placebo	78	6.37	1.97	6.42	2.31	0.08	0.24	-0.40	0.56					
Nint 150bid	71	6.08	2.00	6.23	2.27	-0.10	0.26	-0.61	0.41	-0.18	0.36	-0.88	0.52	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 30.20.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 52 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.1206	
<=65 kg														
Placebo	69	5.85	1.99	6.60	1.95	0.44	0.24	-0.03	0.91					
Nint 150bid	78	6.30	2.19	6.01	2.16	-0.28	0.23	-0.73	0.16	-0.72	0.33	-1.37	-0.07	
>65 kg														
Placebo	78	6.43	1.94	6.36	2.10	0.02	0.22	-0.42	0.46					
Nint 150bid	71	6.31	2.07	6.34	2.02	0.02	0.23	-0.44	0.48	-0.00	0.32	-0.63	0.63	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 30.20.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
0.6413														
<=65 kg														
Placebo	69	6.17	1.97	6.38	2.49	-0.01	0.33	-0.67	0.64					
Nint 150bid	77	6.19	2.10	5.35	2.53	-0.86	0.33	-1.51	-0.21	-0.85	0.47	-1.77	0.08	
>65 kg														
Placebo	78	6.37	1.97	6.57	2.18	0.12	0.30	-0.48	0.72					
Nint 150bid	71	6.08	2.00	5.77	2.35	-0.43	0.32	-1.06	0.21	-0.55	0.44	-1.42	0.33	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Table 30.20.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 100 by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 100		Change from baseline to 100 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper				Lower	Upper
													0.5278	
<=65 kg														
Placebo	69	5.85	1.99	6.36	2.34	0.08	0.31	-0.54	0.70					
Nint 150bid	78	6.30	2.19	6.15	2.06	0.16	0.31	-0.46	0.78	0.08	0.44	-0.80	0.95	
>65 kg														
Placebo	78	6.43	1.94	6.66	2.00	0.17	0.29	-0.40	0.74					
Nint 150bid	71	6.31	2.07	6.16	2.06	-0.14	0.31	-0.74	0.47	-0.31	0.42	-1.14	0.52	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 100). Lower scores indicate worse overall health.

Teil I: Gesamtpopulation

B) Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten

c) Zusätzliche Subgruppenanalysen

Subgruppenanalyse Körpergewicht für Ereigniszeitanalysen

Table 9.1.1 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% up to 100 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg) Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<=65 kg										0.0021
Placebo	117	52	44.4	65	55.6	0.4626				
Nint 150bid	120	62	51.7	58	48.3	0.1833	1.31	0.90	1.90	
>65 kg										
Placebo	171	92	53.8	79	46.2	0.3563				
Nint 150bid	168	63	37.5	105	62.5	0.4240	0.60	0.43	0.83	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 9.1.2 Time to absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% up to 100 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<=65 kg										0.2065
Placebo	117	22	18.8	95	81.2	0.7660				
Nint 150bid	120	22	18.3	98	81.7	0.6968	1.02	0.56	1.86	
>65 kg										
Placebo	171	38	22.2	133	77.8	0.6610				
Nint 150bid	168	23	13.7	145	86.3	0.7633	0.62	0.37	1.05	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.
 [4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 9.2.1 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by baseline bodyweight (≤ 65 kg/ >65 kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set

Baseline bodyweight (≤ 65 kg / >65 kg) / Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
										0.2786
≤ 65 kg										
Placebo	117	13	11.1	104	88.9	0.8367				
Nint 150bid	120	14	11.7	106	88.3	0.8583	1.08	0.51	2.31	
>65 kg										
Placebo	171	27	15.8	144	84.2	0.8046				
Nint 150bid	168	18	10.7	150	89.3	0.7483	0.67	0.37	1.21	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
 [2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.
 [3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.
 [4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Teil II: Non-MMF-Population

B) Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten

c) Zusätzliche Subgruppenanalysen

Subgruppenanalyse Körpergewicht für Ereigniszeitanalysen

Table 9.3.1 Time to absolute decline since baseline in FVC [% pred.] greater than 5% up to 100 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<=65 kg										0.0003
Placebo	69	28	40.6	41	59.4	0.5042				
Nint 150bid	78	42	53.8	36	46.2	0.2968	1.79	1.10	2.90	
>65 kg										
Placebo	79	54	68.4	25	31.6	0.1822				
Nint 150bid	71	30	42.3	41	57.7	0.4106	0.53	0.34	0.83	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 5% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 9.3.2 Time to absolute decline since baseline in FVC [% pred.] greater than 10% up to 100 weeks by baseline bodyweight (<=65kg/ >65kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (<=65kg / >65kg) / Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<=65 kg										0.1960
Placebo	69	15	21.7	54	78.3	0.7220				
Nint 150bid	78	17	21.8	61	78.2	0.5980	1.17	0.58	2.37	
>65 kg										
Placebo	79	23	29.1	56	70.9	0.4963				
Nint 150bid	71	13	18.3	58	81.7	0.6958	0.65	0.33	1.29	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available FVC assessment. If last FVC assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline FVC assessment or with a missing baseline FVC assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute decline in FVC % predicted of > 10% the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline FVC [% pred], stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline FVC [% pred].

Table 9.4.1 Time to absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points up to 100 weeks by baseline bodyweight (≤ 65 kg/ >65 kg)
 Excluding CRF follow-up visits from patients not prematurely discontinued - Treated set (non-MMF population)

Baseline bodyweight (≤ 65 kg / >65 kg) / Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [4]
		Number failed [2]	%	N	%		Hazard ratio [3]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
										0.8002
≤ 65 kg										
Placebo	69	9	13.0	60	87.0	0.8137				
Nint 150bid	78	9	11.5	69	88.5	0.8522	0.98	0.39	2.49	
>65 kg										
Placebo	79	15	19.0	64	81.0	0.7760				
Nint 150bid	71	12	16.9	59	83.1	0.5942	0.85	0.40	1.81	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Patients without events up to 100 weeks (Day 708) are censored at the last available mRSS assessment. If last mRSS assessment occurred after Day 708 patients are censored at Day 708. Patients without any post-baseline mRSS assessment or with a missing baseline mRSS assessment are censored at Day 1. In case a patient died before an absolute change in mRSS of ≥ 5 points the patient is censored at time of death.

[3] Based on Cox's regression model with categorical term for treatment and continuous term for baseline mRSS, stratified by ATA status.

[4] Based on Cox's regression model stratified by ATA status with categorical terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, and continuous term for baseline mRSS.

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

Gesamtraten inkl. Subgruppenanalysen

Table 13.1.1 Proportion of patients with any adverse event over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	141	95.3	149	147	98.7	0.089	1.04	(0.99	1.08)	3.65	(0.75	17.86)	0.03	(-0.00	0.07)		
ATA status																		0.868
Positive	89	85	95.5	89	88	98.9	0.174	1.04	(0.98	1.09)	4.14	(0.45	37.81)	0.03	(-0.01	0.08)		
Negative	59	56	94.9	60	59	98.3	0.301	1.04	(0.97	1.11)	3.16	(0.32	31.29)	0.03	(-0.03	0.10)		
Gender																		0.738
Male	37	34	91.9	30	29	96.7	0.412	1.05	(0.94	1.18)	2.56	(0.25	25.95)	0.05	(-0.06	0.16)		
Female	111	107	96.4	119	118	99.2	0.151	1.03	(0.99	1.07)	4.41	(0.49	40.09)	0.03	(-0.01	0.07)		
Age (<65 / >=65)																		0.264
<65	110	106	96.4	113	111	98.2	0.389	1.02	(0.98	1.07)	2.09	(0.38	11.67)	0.02	(-0.02	0.06)		
>=65	38	35	92.1	36	36	100.0	0.085	1.09	(0.99	1.19)				0.08	(-0.01	0.16)		
Race																		0.192
White	78	75	96.2	89	87	97.8	0.545	1.02	(0.96	1.07)	1.74	(0.28	10.69)	0.02	(-0.04	0.07)		
Asian	62	58	93.5	53	53	100.0	0.060	1.07	(1.00	1.14)				0.06	(0.00	0.13)		
Black or African American	7	7	100.0	6	6	100.0							0.00	(0.00	0.00)			
Region																		0.201
Asia	59	55	93.2	52	52	100.0	0.056	1.07	(1.00	1.15)				0.07	(0.00	0.13)		
Europe	68	66	97.1	76	74	97.4	0.910	1.00	(0.95	1.06)	1.12	(0.15	8.18)	0.00	(-0.05	0.06)		
Canada and United States	16	16	100.0	12	12	100.0							0.00	(0.00	0.00)			
Rest of World	5	4	80.0	9	9	100.0	0.164	1.25	(0.81	1.94)				0.20	(-0.15	0.55)		
SSc subtype																		0.404
Diffuse cutaneous SSc	72	67	93.1	74	72	97.3	0.230	1.05	(0.97	1.13)	2.69	(0.50	14.32)	0.04	(-0.03	0.11)		
Limited cutaneous SSc	76	74	97.4	75	75	100.0	0.157	1.03	(0.99	1.07)				0.03	(-0.01	0.06)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.2 Proportion of patients with any serious adverse event over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower		OR	Lower		RD	Lower		
									Upper	Upper		Upper	Upper				
Overall summary																	
All patients	148	40	27.0	149	33	22.1	0.329	0.82	(0.55 1.22)	0.77	(0.45 1.31)	-0.05	(-0.15 0.05)				
ATA status																	
Positive	89	25	28.1	89	20	22.5	0.389	0.80	(0.48 1.33)	0.74	(0.38 1.46)	-0.06	(-0.18 0.07)			0.872	
Negative	59	15	25.4	60	13	21.7	0.629	0.85	(0.44 1.63)	0.81	(0.35 1.90)	-0.04	(-0.19 0.11)				
Gender																	
Male	37	13	35.1	30	12	40.0	0.682	1.14	(0.61 2.12)	1.23	(0.46 3.33)	0.05	(-0.18 0.28)			0.309	
Female	111	27	24.3	119	21	17.6	0.213	0.73	(0.44 1.21)	0.67	(0.35 1.26)	-0.07	(-0.17 0.04)				
Age (<65 / >=65)																	
<65	110	30	27.3	113	23	20.4	0.225	0.75	(0.46 1.20)	0.68	(0.37 1.27)	-0.07	(-0.18 0.04)			0.454	
>=65	38	10	26.3	36	10	27.8	0.887	1.06	(0.50 2.23)	1.08	(0.39 3.01)	0.01	(-0.19 0.22)				
Race																	
White	78	24	30.8	89	18	20.2	0.117	0.66	(0.39 1.12)	0.57	(0.28 1.16)	-0.11	(-0.24 0.03)			0.125	
Asian	62	10	16.1	53	12	22.6	0.376	1.40	(0.66 2.99)	1.52	(0.60 3.87)	0.07	(-0.08 0.21)				
Black or African American	7	6	85.7	6	3	50.0	0.164	0.58	(0.25 1.37)	0.17	(0.01 2.37)	-0.36	(-0.83 0.12)				
Region																	
Asia	59	10	16.9	52	11	21.2	0.572	1.25	(0.58 2.70)	1.31	(0.51 3.40)	0.04	(-0.10 0.19)			0.428	
Europe	68	24	35.3	76	19	25.0	0.178	0.71	(0.43 1.17)	0.61	(0.30 1.25)	-0.10	(-0.25 0.05)				
Canada and United States	16	4	25.0	12	2	16.7	0.595	0.67	(0.15 3.06)	0.60	(0.09 3.99)	-0.08	(-0.38 0.22)				
Rest of World	5	2	40.0	9	1	11.1	0.207	0.28	(0.03 2.35)	0.19	(0.01 2.91)	-0.29	(-0.76 0.19)				
SSc subtype																	
Diffuse cutaneous SSc	72	21	29.2	74	16	21.6	0.295	0.74	(0.42 1.30)	0.67	(0.32 1.42)	-0.08	(-0.22 0.07)			0.615	
Limited cutaneous SSc	76	19	25.0	75	17	22.7	0.737	0.91	(0.51 1.61)	0.88	(0.42 1.86)	-0.02	(-0.16 0.11)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	16	10.8	149	31	20.8	0.018	1.92	(1.10	3.37)	2.17	(1.13	4.16)	0.10	(0.02	0.18)			
ATA status																			
Positive	89	8	9.0	89	17	19.1	0.052	2.13	(0.97	4.67)	2.39	(0.97	5.87)	0.10	(0.00	0.20)			0.755
Negative	59	8	13.6	60	14	23.3	0.170	1.72	(0.78	3.79)	1.94	(0.75	5.05)	0.10	(-0.04	0.24)			
Gender																			
Male	37	4	10.8	30	5	16.7	0.485	1.54	(0.45	5.24)	1.65	(0.40	6.78)	0.06	(-0.11	0.23)			0.680
Female	111	12	10.8	119	26	21.8	0.024	2.02	(1.07	3.81)	2.31	(1.10	4.84)	0.11	(0.02	0.20)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	9	8.2	113	25	22.1	0.004	2.70	(1.32	5.53)	3.19	(1.41	7.19)	0.14	(0.05	0.23)			0.079
>=65	38	7	18.4	36	6	16.7	0.843	0.90	(0.34	2.44)	0.89	(0.27	2.94)	-0.02	(-0.19	0.16)			
Race																			
White	78	8	10.3	89	19	21.3	0.052	2.08	(0.97	4.49)	2.38	(0.98	5.78)	0.11	(0.00	0.22)			0.570
Asian	62	5	8.1	53	9	17.0	0.145	2.11	(0.75	5.90)	2.33	(0.73	7.45)	0.09	(-0.03	0.21)			
Black or African American	7	3	42.9	6	2	33.3	0.725	0.78	(0.19	3.21)	0.67	(0.07	6.41)	-0.10	(-0.62	0.43)			
Region																			
Asia	59	5	8.5	52	8	15.4	0.259	1.82	(0.63	5.21)	1.96	(0.60	6.43)	0.07	(-0.05	0.19)			0.261
Europe	68	9	13.2	76	14	18.4	0.396	1.39	(0.64	3.01)	1.48	(0.60	3.68)	0.05	(-0.07	0.17)			
Canada and United States	16	2	12.5	12	7	58.3	0.010	4.67	(1.17	18.58)	9.80	(1.50	63.85)	0.46	(0.14	0.78)			
Rest of World	5	0	0.0	9	2	22.2	0.255							0.22	(-0.05	0.49)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	8	11.1	74	13	17.6	0.266	1.58	(0.70	3.59)	1.70	(0.66	4.40)	0.06	(-0.05	0.18)			0.496
Limited cutaneous SSc	76	8	10.5	75	18	24.0	0.028	2.28	(1.06	4.92)	2.68	(1.09	6.63)	0.13	(0.02	0.25)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

Präspezifizierte UE inkl. Subgruppenanalysen

Safety Topics, AESI

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Abdominal pain (MedDRA HLT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	20	13.5	149	33	22.1	0.052	1.64	(0.99	2.72)	1.82	(0.99	3.35)	0.09	(-0.00	0.17)		
ATA status																		
Positive	89	12	13.5	89	19	21.3	0.167	1.58	(0.82	3.06)	1.74	(0.79	3.84)	0.08	(-0.03	0.19)		0.865
Negative	59	8	13.6	60	14	23.3	0.170	1.72	(0.78	3.79)	1.94	(0.75	5.05)	0.10	(-0.04	0.24)		
Gender																		
Male	37	4	10.8	30	4	13.3	0.752	1.23	(0.34	4.52)	1.27	(0.29	5.57)	0.03	(-0.13	0.18)		0.620
Female	111	16	14.4	119	29	24.4	0.057	1.69	(0.97	2.94)	1.91	(0.97	3.76)	0.10	(-0.00	0.20)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	17	15.5	113	24	21.2	0.265	1.37	(0.78	2.41)	1.48	(0.74	2.93)	0.06	(-0.04	0.16)		0.217
>=65	38	3	7.9	36	9	25.0	0.046	3.17	(0.93	10.77)	3.89	(0.96	15.77)	0.17	(0.01	0.34)		
Race																		
White	78	12	15.4	89	27	30.3	0.023	1.97	(1.07	3.62)	2.40	(1.12	5.14)	0.15	(0.02	0.27)		0.211
Asian	62	7	11.3	53	6	11.3	0.996	1.00	(0.36	2.80)	1.00	(0.32	3.19)	0.00	(-0.12	0.12)		
Black or African American	7	1	14.3	6	0	0.0	0.335	0.00			0.00			-0.14	(-0.40	0.12)		
Region																		
Asia	59	7	11.9	52	5	9.6	0.703	0.81	(0.27	2.40)	0.79	(0.23	2.66)	-0.02	(-0.14	0.09)		0.452
Europe	68	10	14.7	76	23	30.3	0.027	2.06	(1.06	4.01)	2.52	(1.10	5.78)	0.16	(0.02	0.29)		
Canada and United States	16	2	12.5	12	3	25.0	0.393	2.00	(0.39	10.16)	2.33	(0.32	16.82)	0.13	(-0.17	0.42)		
Rest of World	5	1	20.0	9	2	22.2	0.923	1.11	(0.13	9.42)	1.14	(0.08	16.95)	0.02	(-0.42	0.47)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	7	9.7	74	18	24.3	0.019	2.50	(1.11	5.63)	2.98	(1.16	7.67)	0.15	(0.03	0.27)		0.156
Limited cutaneous SSc	76	13	17.1	75	15	20.0	0.647	1.17	(0.60	2.29)	1.21	(0.53	2.76)	0.03	(-0.09	0.15)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Alanine aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	14	9.4	<.001										0.09	(0.05	0.14)
ATA status																			
Positive	89	0	0.0	89	11	12.4	<.001										0.12	(0.06	0.19)
Negative	59	0	0.0	60	3	5.0	0.082										0.05	(-0.01	0.11)
Gender																			
Male	37	0	0.0	30	1	3.3	0.263										0.03	(-0.03	0.10)
Female	111	0	0.0	119	13	10.9	<.001										0.11	(0.05	0.17)
Race																			
White	78	0	0.0	89	10	11.2	0.002										0.11	(0.05	0.18)
Asian	62	0	0.0	53	3	5.7	0.058										0.06	(-0.01	0.12)
Black or African American	7	0	0.0	6	1	16.7	0.261										0.17	(-0.13	0.46)
Region																			
Asia	59	0	0.0	52	3	5.8	0.061										0.06	(-0.01	0.12)
Europe	68	0	0.0	76	10	13.2	0.002										0.13	(0.06	0.21)
Canada and United States	16	0	0.0	12	1	8.3	0.240										0.08	(-0.07	0.24)
Rest of World	5	0	0.0	9	0	0.0											0.00	(0.00	0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00				-0.01	(-0.02	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Aspartate aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	0	0.0	149	11	7.4	<.001							0.07	(0.03	0.12)		
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Female	111	0	0.0	119	11	9.2	0.001							0.09	(0.04	0.14)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Bleeding (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	12	8.1	149	13	8.7	0.848	1.08	(0.51	2.28)	1.08	(0.48	2.46)	0.01	(-0.06	0.07)		
ATA status																		
Positive	89	7	7.9	89	8	9.0	0.787	1.14	(0.43	3.02)	1.16	(0.40	3.34)	0.01	(-0.07	0.09)		0.848
Negative	59	5	8.5	60	5	8.3	0.978	0.98	(0.30	3.22)	0.98	(0.27	3.59)	-0.00	(-0.10	0.10)		
Gender																		
Male	37	3	8.1	30	2	6.7	0.823	0.82	(0.15	4.61)	0.81	(0.13	5.19)	-0.01	(-0.14	0.11)		0.737
Female	111	9	8.1	119	11	9.2	0.760	1.14	(0.49	2.65)	1.15	(0.46	2.90)	0.01	(-0.06	0.08)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	10	9.1	113	11	9.7	0.869	1.07	(0.47	2.42)	1.08	(0.44	2.65)	0.01	(-0.07	0.08)		0.987
>=65	38	2	5.3	36	2	5.6	0.956	1.06	(0.16	7.10)	1.06	(0.14	7.94)	0.00	(-0.10	0.11)		
Race																		
White	78	7	9.0	89	12	13.5	0.360	1.50	(0.62	3.63)	1.58	(0.59	4.24)	0.05	(-0.05	0.14)		0.202
Asian	62	4	6.5	53	1	1.9	0.231	0.29	(0.03	2.54)	0.28	(0.03	2.58)	-0.05	(-0.12	0.03)		
Black or African American	7	1	14.3	6	0	0.0	0.335	0.00			0.00			-0.14	(-0.40	0.12)		
Region																		
Asia	59	4	6.8	52	1	1.9	0.218	0.28	(0.03	2.46)	0.27	(0.03	2.49)	-0.05	(-0.12	0.03)		0.487
Europe	68	7	10.3	76	10	13.2	0.595	1.28	(0.52	3.17)	1.32	(0.47	3.69)	0.03	(-0.08	0.13)		
Canada and United States	16	1	6.3	12	1	8.3	0.832	1.33	(0.09	19.23)	1.36	(0.08	24.27)	0.02	(-0.18	0.22)		
Rest of World	5	0	0.0	9	1	11.1	0.439							0.11	(-0.09	0.32)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	5	6.9	74	6	8.1	0.790	1.17	(0.37	3.66)	1.18	(0.34	4.06)	0.01	(-0.07	0.10)		0.856
Limited cutaneous SSc	76	7	9.2	75	7	9.3	0.979	1.01	(0.37	2.75)	1.01	(0.34	3.05)	0.00	(-0.09	0.09)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Blood alkaline phosphatase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	1	0.7	149	3	2.0	0.317	2.98	(0.31	28.32)	3.02	(0.31	29.38)	0.01	(-0.01	0.04)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Cardiac failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318										0.01	(-0.01 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	4	2.7	149	6	4.0	0.527	1.49	(0.43	5.17)	1.51	(0.42	5.47)	0.01	(-0.03	0.05)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: DVT (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318											0.01	(-0.01 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Decreased appetite (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	2	1.4	149	13	8.7	0.004	6.46	(1.48	28.11)	6.98	(1.55	31.49)	0.07	(0.02	0.12)		
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	3	10.0	0.049							0.10	(-0.01	0.21)		0.386
Female	111	2	1.8	119	10	8.4	0.024	4.66	(1.04	20.82)	5.00	(1.07	23.35)	0.07	(0.01	0.12)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	0	0.0	74	4	5.4	0.045							0.05	(0.00	0.11)		0.378
Limited cutaneous SSc	76	2	2.6	75	9	12.0	0.027	4.56	(1.02	20.41)	5.05	(1.05	24.20)	0.09	(0.01	0.18)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Depression (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	4	2.7	149	0	0.0	0.043	0.00				0.00					-0.03	(-0.05 -0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Diarrhoea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	43	29.1	149	112	75.2	<.001	2.59	(1.98	3.38)	7.39	(4.42	12.36)	0.46	(0.36	0.56)		
ATA status																		
Positive	89	26	29.2	89	64	71.9	<.001	2.46	(1.74	3.49)	6.20	(3.24	11.88)	0.43	(0.29	0.56)		0.392
Negative	59	17	28.8	60	48	80.0	<.001	2.78	(1.82	4.23)	9.88	(4.24	23.05)	0.51	(0.36	0.67)		
Gender																		
Male	37	11	29.7	30	24	80.0	<.001	2.69	(1.59	4.56)	9.45	(3.03	29.53)	0.50	(0.30	0.71)		0.646
Female	111	32	28.8	119	88	73.9	<.001	2.57	(1.88	3.50)	7.01	(3.92	12.51)	0.45	(0.34	0.57)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	34	30.9	113	82	72.6	<.001	2.35	(1.74	3.17)	5.91	(3.32	10.54)	0.42	(0.30	0.54)		0.125
>=65	38	9	23.7	36	30	83.3	<.001	3.52	(1.95	6.34)	16.11	(5.09	50.99)	0.60	(0.41	0.78)		
Race																		
White	78	22	28.2	89	64	71.9	<.001	2.55	(1.75	3.72)	6.52	(3.31	12.81)	0.44	(0.30	0.57)		0.734
Asian	62	19	30.6	53	43	81.1	<.001	2.65	(1.78	3.94)	9.73	(4.06	23.34)	0.50	(0.35	0.66)		
Black or African American	7	2	28.6	6	4	66.7	0.170	2.33	(0.64	8.57)	5.00	(0.47	52.96)	0.38	(-0.12	0.89)		
Region																		
Asia	59	19	32.2	52	42	80.8	<.001	2.51	(1.69	3.72)	8.84	(3.67	21.31)	0.49	(0.33	0.65)		0.221
Europe	68	19	27.9	76	53	69.7	<.001	2.50	(1.66	3.76)	5.94	(2.89	12.22)	0.42	(0.27	0.57)		
Canada and United States	16	4	25.0	12	12	100.0	<.001	4.00	(1.71	9.35)				0.75	(0.54	0.96)		
Rest of World	5	1	20.0	9	5	55.6	0.198	2.78	(0.44	17.63)	5.00	(0.39	64.39)	0.36	(-0.12	0.83)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	23	31.9	74	56	75.7	<.001	2.37	(1.65	3.40)	6.63	(3.21	13.70)	0.44	(0.29	0.58)		0.676
Limited cutaneous SSc	76	20	26.3	75	56	74.7	<.001	2.84	(1.90	4.23)	8.25	(3.98	17.11)	0.48	(0.34	0.62)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Drug-induced liver injury (DILI) (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	1	0.7	149	1	0.7	0.996	0.99	(0.06	15.73)	0.99	(0.06	16.03)	-0.00	(-0.02	0.02)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Gamma-glutamyltransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	2	1.4	149	8	5.4	0.055	3.97	(0.86	18.40)	4.14	(0.86	19.84)	0.04	(-0.00	0.08)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Gastrointestinal perforation (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	0	0.0	149	2	1.3	0.157										0.01	(-0.01 0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	8	5.4	149	34	22.8	<.001	4.22	(2.02	8.81)	5.17	(2.30	11.62)	0.17	(0.10	0.25)		
ATA status																		0.714
Positive	89	5	5.6	89	19	21.3	0.002	3.80	(1.48	9.73)	4.56	(1.62	12.84)	0.16	(0.06	0.25)		
Negative	59	3	5.1	60	15	25.0	0.002	4.92	(1.50	16.10)	6.22	(1.70	22.84)	0.20	(0.08	0.32)		
Gender																		0.630
Male	37	2	5.4	30	5	16.7	0.134	3.08	(0.64	14.78)	3.50	(0.63	19.51)	0.11	(-0.04	0.26)		
Female	111	6	5.4	119	29	24.4	<.001	4.51	(1.95	10.44)	5.64	(2.24	14.19)	0.19	(0.10	0.28)		
Age (<65 / >=65)																		0.062
<65	110	7	6.4	113	20	17.7	0.009	2.78	(1.23	6.31)	3.16	(1.28	7.82)	0.11	(0.03	0.20)		
>=65	38	1	2.6	36	14	38.9	<.001	14.78	(2.05	>99.99)	23.55	(2.89	>99.99)	0.36	(0.20	0.53)		
Race																		0.518
White	78	4	5.1	89	14	15.7	0.028	3.07	(1.05	8.93)	3.45	(1.09	10.98)	0.11	(0.02	0.20)		
Asian	62	4	6.5	53	19	35.8	<.001	5.56	(2.02	15.32)	8.10	(2.54	25.81)	0.29	(0.15	0.44)		
Black or African American	7	0	0.0	6	1	16.7	0.261							0.17	(-0.13	0.46)		
Region																		<.001
Asia	59	4	6.8	52	19	36.5	<.001	5.39	(1.96	14.82)	7.92	(2.48	25.29)	0.30	(0.15	0.44)		
Europe	68	2	2.9	76	14	18.4	0.003	6.26	(1.48	26.57)	7.45	(1.63	34.13)	0.15	(0.06	0.25)		
Canada and United States	16	0	0.0	12	1	8.3	0.240							0.08	(-0.07	0.24)		
Rest of World	5	2	40.0	9	0	0.0	0.040	0.00			0.00			-0.40	(-0.83	0.03)		
SSc subtype																		0.544
Diffuse cutaneous SSc	72	4	5.6	74	14	18.9	0.014	3.41	(1.18	9.86)	3.97	(1.24	12.71)	0.13	(0.03	0.24)		
Limited cutaneous SSc	76	4	5.3	75	20	26.7	<.001	5.07	(1.82	14.12)	6.55	(2.12	20.25)	0.21	(0.10	0.33)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic enzyme increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	5	3.4	149	22	14.8	<.001	4.37	(1.70	11.23)	4.95	(1.82	13.47)	0.11	(0.05	0.18)			
ATA status																			
Positive	89	3	3.4	89	16	18.0	0.002	5.33	(1.61	17.66)	6.28	(1.76	22.42)	0.15	(0.06	0.23)			0.515
Negative	59	2	3.4	60	6	10.0	0.150	2.95	(0.62	14.03)	3.17	(0.61	16.37)	0.07	(-0.02	0.15)			
Gender																			
Male	37	2	5.4	30	2	6.7	0.828	1.23	(0.18	8.25)	1.25	(0.17	9.44)	0.01	(-0.10	0.13)			0.122
Female	111	3	2.7	119	20	16.8	<.001	6.22	(1.90	20.35)	7.27	(2.10	25.23)	0.14	(0.07	0.21)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	4	3.6	113	13	11.5	0.027	3.16	(1.06	9.40)	3.45	(1.09	10.92)	0.08	(0.01	0.15)			0.286
>=65	38	1	2.6	36	9	25.0	0.005	9.50	(1.27	71.26)	12.33	(1.47	>99.99)	0.22	(0.07	0.37)			
Race																			
White	78	2	2.6	89	14	15.7	0.004	6.13	(1.44	26.16)	7.09	(1.56	32.29)	0.13	(0.05	0.22)			0.605
Asian	62	3	4.8	53	7	13.2	0.112	2.73	(0.74	10.03)	2.99	(0.73	12.21)	0.08	(-0.02	0.19)			
Black or African American	7	0	0.0	6	1	16.7	0.261							0.17	(-0.13	0.46)			
Region																			
Asia	59	3	5.1	52	7	13.5	0.124	2.65	(0.72	9.72)	2.90	(0.71	11.87)	0.08	(-0.02	0.19)			0.018
Europe	68	1	1.5	76	14	18.4	<.001	12.53	(1.69	92.76)	15.13	(1.93	>99.99)	0.17	(0.08	0.26)			
Canada and United States	16	0	0.0	12	1	8.3	0.240							0.08	(-0.07	0.24)			
Rest of World	5	1	20.0	9	0	0.0	0.164	0.00			0.00			-0.20	(-0.55	0.15)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	2	2.8	74	12	16.2	0.006	5.84	(1.35	25.17)	6.77	(1.46	31.46)	0.13	(0.04	0.23)			0.565
Limited cutaneous SSc	76	3	3.9	75	10	13.3	0.040	3.38	(0.97	11.79)	3.74	(0.99	14.19)	0.09	(0.01	0.18)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days

for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake)

for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	2	1.4	149	10	6.7	0.019	4.97	(1.11	22.28)	5.25	(1.13	24.40)	0.05	(0.01	0.10)		
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	2	6.7	0.111							0.07	(-0.02	0.16)		0.431
Female	111	2	1.8	119	8	6.7	0.067	3.73	(0.81	17.19)	3.93	(0.82	18.92)	0.05	(-0.00	0.10)		
Race																		
White	78	1	1.3	89	1	1.1	0.925	0.88	(0.06	13.78)	0.88	(0.05	14.23)	-0.00	(-0.03	0.03)		0.090
Asian	62	1	1.6	53	9	17.0	0.004	10.53	(1.38	80.42)	12.48	(1.52	>99.99)	0.15	(0.05	0.26)		
Black or African American	7	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Region																		
Asia	59	1	1.7	52	9	17.3	0.004	10.21	(1.34	77.91)	12.14	(1.48	>99.99)	0.16	(0.05	0.26)		0.009
Europe	68	0	0.0	76	1	1.3	0.343							0.01	(-0.01	0.04)		
Canada and United States	16	0	0.0	12	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Rest of World	5	1	20.0	9	0	0.0	0.164	0.00			0.00			-0.20	(-0.55	0.15)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hypertension (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	3	2.0	149	10	6.7	0.048	3.31	(0.93	11.79)	3.48	(0.94	12.90)	0.05	(0.00	0.09)		
Gender																		
Male	37	1	2.7	30	1	3.3	0.880	1.23	(0.08	18.90)	1.24	(0.07	20.71)	0.01	(-0.08	0.09)		0.419
Female	111	2	1.8	119	9	7.6	0.041	4.20	(0.93	19.00)	4.46	(0.94	21.11)	0.06	(0.00	0.11)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	3	2.7	113	7	6.2	0.211	2.27	(0.60	8.56)	2.36	(0.59	9.35)	0.03	(-0.02	0.09)		0.257
>=65	38	0	0.0	36	3	8.3	0.069							0.08	(-0.01	0.17)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	1	1.4	74	2	2.7	0.576	1.95	(0.18	20.99)	1.97	(0.17	22.24)	0.01	(-0.03	0.06)		0.580
Limited cutaneous SSc	76	2	2.6	75	8	10.7	0.047	4.05	(0.89	18.46)	4.42	(0.91	21.54)	0.08	(0.00	0.16)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: MACE

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	3	2.0	149	0	0.0	0.081	0.00				0.00						-0.02	(-0.04 0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Myocardial infarction (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	2	1.4	149	0	0.0	0.155	0.00				0.00				-0.01	(-0.03	0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Nausea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	16	10.8	149	48	32.2	<.001	2.98	(1.78	5.00)	3.92	(2.10	7.31)	0.21	(0.12	0.30)		
ATA status																		
Positive	89	9	10.1	89	27	30.3	<.001	3.00	(1.50	6.01)	3.87	(1.70	8.82)	0.20	(0.09	0.32)		0.959
Negative	59	7	11.9	60	21	35.0	0.003	2.95	(1.36	6.41)	4.00	(1.55	10.35)	0.23	(0.09	0.38)		
Gender																		
Male	37	4	10.8	30	4	13.3	0.752	1.23	(0.34	4.52)	1.27	(0.29	5.57)	0.03	(-0.13	0.18)		0.099
Female	111	12	10.8	119	44	37.0	<.001	3.42	(1.91	6.13)	4.84	(2.39	9.80)	0.26	(0.16	0.37)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	13	11.8	113	38	33.6	<.001	2.85	(1.61	5.04)	3.78	(1.88	7.60)	0.22	(0.11	0.32)		0.829
>=65	38	3	7.9	36	10	27.8	0.025	3.52	(1.05	11.76)	4.49	(1.12	17.95)	0.20	(0.03	0.37)		
Race																		
White	78	12	15.4	89	34	38.2	<.001	2.48	(1.39	4.45)	3.40	(1.61	7.19)	0.23	(0.10	0.36)		0.613
Asian	62	4	6.5	53	12	22.6	0.012	3.51	(1.20	10.24)	4.24	(1.28	14.09)	0.16	(0.03	0.29)		
Black or African American	7	0	0.0	6	2	33.3	0.097							0.33	(-0.04	0.71)		
Region																		
Asia	59	4	6.8	52	11	21.2	0.027	3.12	(1.06	9.21)	3.69	(1.10	12.42)	0.14	(0.02	0.27)		0.880
Europe	68	9	13.2	76	32	42.1	<.001	3.18	(1.64	6.17)	4.77	(2.07	11.00)	0.29	(0.15	0.43)		
Canada and United States	16	3	18.8	12	5	41.7	0.184	2.22	(0.66	7.53)	3.10	(0.56	16.96)	0.23	(-0.11	0.57)		
Rest of World	5	0	0.0	9	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	7	9.7	74	22	29.7	0.002	3.06	(1.39	6.71)	3.93	(1.56	9.91)	0.20	(0.08	0.32)		0.993
Limited cutaneous SSc	76	9	11.8	75	26	34.7	<.001	2.93	(1.47	5.82)	3.95	(1.70	9.18)	0.23	(0.10	0.36)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Neutropenia (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	3	2.0	0.317	2.98	(0.31	28.32)	3.02	(0.31	29.38)	0.01	(-0.01	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Proteinuria (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	0	0.0	149	2	1.3	0.157										0.01	(-0.01 0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Pruritus (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	4	2.7	149	5	3.4	0.743	1.24	(0.34	4.53)	1.25	(0.33	4.75)	0.01	(-0.03	0.05)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Pulmonary embolism (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.
 Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
 Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: QT prolongation (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	2	1.3	0.157											0.01	(-0.01 0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.
 [2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
 [3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.
 Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
 Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Rash (BICMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	4	2.7	149	6	4.0	0.527	1.49	(0.43	5.17)	1.51	(0.42	5.47)	0.01	(-0.03	0.05)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Renal failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318											0.01	(-0.01 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Stroke (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01 (-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.
 Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
 Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01 (-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Stroke ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00				-0.01	(-0.02	0.01)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Thrombocytopenia (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	2	1.3	0.157											0.01	(-0.01 0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Urinary tract infection (BICMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	20	13.5	149	17	11.4	0.583	0.84	(0.46	1.55)	0.82	(0.41	1.64)	-0.02	(-0.10	0.05)		
ATA status																		
Positive	89	12	13.5	89	11	12.4	0.823	0.92	(0.43	1.97)	0.90	(0.38	2.17)	-0.01	(-0.11	0.09)		0.736
Negative	59	8	13.6	60	6	10.0	0.547	0.74	(0.27	2.00)	0.71	(0.23	2.18)	-0.04	(-0.15	0.08)		
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	3	10.0	0.049							0.10	(-0.01	0.21)		0.021
Female	111	20	18.0	119	14	11.8	0.182	0.65	(0.35	1.23)	0.61	(0.29	1.27)	-0.06	(-0.15	0.03)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	11	10.0	113	11	9.7	0.947	0.97	(0.44	2.15)	0.97	(0.40	2.34)	-0.00	(-0.08	0.08)		0.579
>=65	38	9	23.7	36	6	16.7	0.453	0.70	(0.28	1.78)	0.64	(0.20	2.04)	-0.07	(-0.25	0.11)		
Race																		
White	78	17	21.8	89	13	14.6	0.227	0.67	(0.35	1.29)	0.61	(0.28	1.36)	-0.07	(-0.19	0.05)		0.530
Asian	62	2	3.2	53	3	5.7	0.523	1.75	(0.30	10.11)	1.80	(0.29	11.20)	0.02	(-0.05	0.10)		
Black or African American	7	1	14.3	6	1	16.7	0.906	1.17	(0.09	14.92)	1.20	(0.06	24.47)	0.02	(-0.37	0.42)		
Region																		
Asia	59	2	3.4	52	3	5.8	0.546	1.70	(0.30	9.79)	1.74	(0.28	10.87)	0.02	(-0.05	0.10)		0.572
Europe	68	15	22.1	76	12	15.8	0.336	0.72	(0.36	1.42)	0.66	(0.29	1.54)	-0.06	(-0.19	0.07)		
Canada and United States	16	3	18.8	12	1	8.3	0.436	0.44	(0.05	3.76)	0.39	(0.04	4.35)	-0.10	(-0.35	0.14)		
Rest of World	5	0	0.0	9	1	11.1	0.439							0.11	(-0.09	0.32)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	10	13.9	74	10	13.5	0.947	0.97	(0.43	2.20)	0.97	(0.38	2.49)	-0.00	(-0.12	0.11)		0.617
Limited cutaneous SSc	76	10	13.2	75	7	9.3	0.457	0.71	(0.29	1.77)	0.68	(0.24	1.89)	-0.04	(-0.14	0.06)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Venous thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	2	1.4	149	2	1.3	0.995	0.99	(0.14	6.96)	0.99	(0.14	7.15)	-0.00	(-0.03	0.03)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Vomiting (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	13	8.8	149	39	26.2	<.001	2.98	(1.66	5.35)	3.68	(1.87	7.24)	0.17	(0.09	0.26)			
ATA status																			
Positive	89	8	9.0	89	25	28.1	0.001	3.13	(1.49	6.55)	3.96	(1.67	9.36)	0.19	(0.08	0.30)			0.794
Negative	59	5	8.5	60	14	23.3	0.027	2.75	(1.06	7.16)	3.29	(1.10	9.82)	0.15	(0.02	0.28)			
Gender																			
Male	37	5	13.5	30	3	10.0	0.659	0.74	(0.19	2.85)	0.71	(0.16	3.25)	-0.04	(-0.19	0.12)			0.013
Female	111	8	7.2	119	36	30.3	<.001	4.20	(2.04	8.63)	5.58	(2.46	12.66)	0.23	(0.13	0.33)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	11	10.0	113	33	29.2	<.001	2.92	(1.56	5.48)	3.71	(1.77	7.81)	0.19	(0.09	0.29)			0.974
>=65	38	2	5.3	36	6	16.7	0.114	3.17	(0.68	14.68)	3.60	(0.68	19.16)	0.11	(-0.03	0.25)			
Race																			
White	78	10	12.8	89	25	28.1	0.016	2.19	(1.12	4.27)	2.66	(1.18	5.96)	0.15	(0.03	0.27)			0.292
Asian	62	3	4.8	53	11	20.8	0.009	4.29	(1.26	14.57)	5.15	(1.35	19.60)	0.16	(0.04	0.28)			
Black or African American	7	0	0.0	6	3	50.0	0.033							0.50	(0.10	0.90)			
Region																			
Asia	59	3	5.1	52	11	21.2	0.011	4.16	(1.23	14.11)	5.01	(1.31	19.10)	0.16	(0.04	0.29)			0.919
Europe	68	9	13.2	76	25	32.9	0.006	2.49	(1.25	4.95)	3.21	(1.37	7.51)	0.20	(0.06	0.33)			
Canada and United States	16	1	6.3	12	2	16.7	0.378	2.67	(0.27	26.09)	3.00	(0.24	37.67)	0.10	(-0.14	0.35)			
Rest of World	5	0	0.0	9	1	11.1	0.439							0.11	(-0.09	0.32)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	7	9.7	74	22	29.7	0.002	3.06	(1.39	6.71)	3.93	(1.56	9.91)	0.20	(0.08	0.32)			0.841
Limited cutaneous SSc	76	6	7.9	75	17	22.7	0.012	2.87	(1.20	6.88)	3.42	(1.27	9.24)	0.15	(0.04	0.26)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Weight decreased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	8	5.4	149	24	16.1	0.003	2.98	(1.38	6.42)	3.36	(1.46	7.75)	0.11	(0.04	0.18)			
ATA status																			
Positive	89	4	4.5	89	13	14.6	0.022	3.25	(1.10	9.58)	3.63	(1.14	11.62)	0.10	(0.02	0.19)			0.848
Negative	59	4	6.8	60	11	18.3	0.058	2.70	(0.91	8.01)	3.09	(0.92	10.32)	0.12	(-0.00	0.23)			
Gender																			
Male	37	4	10.8	30	5	16.7	0.485	1.54	(0.45	5.24)	1.65	(0.40	6.78)	0.06	(-0.11	0.23)			0.212
Female	111	4	3.6	119	19	16.0	0.002	4.43	(1.56	12.62)	5.08	(1.67	15.46)	0.12	(0.05	0.20)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	6	5.5	113	14	12.4	0.070	2.27	(0.91	5.70)	2.45	(0.91	6.63)	0.07	(-0.00	0.14)			0.273
>=65	38	2	5.3	36	10	27.8	0.009	5.28	(1.24	22.46)	6.92	(1.40	34.28)	0.23	(0.06	0.39)			
Race																			
White	78	5	6.4	89	15	16.9	0.038	2.63	(1.00	6.90)	2.96	(1.02	8.56)	0.10	(0.01	0.20)			0.654
Asian	62	2	3.2	53	8	15.1	0.024	4.68	(1.04	21.09)	5.33	(1.08	26.34)	0.12	(0.01	0.22)			
Black or African American	7	1	14.3	6	1	16.7	0.906	1.17	(0.09	14.92)	1.20	(0.06	24.47)	0.02	(-0.37	0.42)			
Region																			
Asia	59	2	3.4	52	7	13.5	0.052	3.97	(0.86	18.28)	4.43	(0.88	22.39)	0.10	(-0.00	0.20)			0.324
Europe	68	4	5.9	76	16	21.1	0.009	3.58	(1.26	10.18)	4.27	(1.35	13.49)	0.15	(0.04	0.26)			
Canada and United States	16	2	12.5	12	1	8.3	0.724	0.67	(0.07	6.52)	0.64	(0.05	7.96)	-0.04	(-0.27	0.18)			
Rest of World	5	0	0.0	9	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	4	5.6	74	11	14.9	0.064	2.68	(0.89	8.02)	2.97	(0.90	9.80)	0.09	(-0.00	0.19)			0.778
Limited cutaneous SSc	76	4	5.3	75	13	17.3	0.019	3.29	(1.12	9.64)	3.77	(1.17	12.17)	0.12	(0.02	0.22)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Bleeding (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	1	0.7	0.996	0.99	(0.06	15.73)	0.99	(0.06	16.03)	-0.00	(-0.02	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Cardiac failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318											0.01	(-0.01	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: DVT (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318											0.01	(-0.01 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Diarrhoea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Drug-induced liver injury (DILI) (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	1	0.7	0.996	0.99	(0.06	15.73)	0.99	(0.06	16.03)	-0.00	(-0.02	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	3	2.0	0.317	2.98	(0.31	28.32)	3.02	(0.31	29.38)	0.01	(-0.01	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	3	2.0	0.317	2.98	(0.31	28.32)	3.02	(0.31	29.38)	0.01	(-0.01	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hypertension (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318											0.01	(-0.01 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: MACE

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	2	1.4	149	0	0.0	0.155	0.00				0.00						-0.01	(-0.03 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Myocardial infarction (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Neutropenia (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318												0.01	(-0.01 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Pulmonary embolism (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Renal failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318											0.01	(-0.01	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Stroke (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00				-0.01	(-0.02	0.01)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Stroke ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Urinary tract infection (BICMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	148	1	0.7	149	2	1.3	0.566	1.99	(0.18	21.67)	2.00	(0.18	22.30)	0.01	(-0.02	0.03)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Venous thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	2	1.4	149	1	0.7	0.558	0.50	(0.05	5.42)	0.49	(0.04	5.50)	-0.01	(-0.03	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Vomiting (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Drug-induced liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	1	0.7	149	1	0.7	0.996	0.99	(0.06	15.73)	0.99	(0.06	16.03)	-0.00	(-0.02	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver disorder

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]															
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference									
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper							
Overall summary All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318														0.01	(-0.01	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]													
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference							
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper					
Overall summary All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318												0.01	(-0.01	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318											0.01	(-0.01	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Transaminases increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]														
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference								
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper						
Overall summary All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318													0.01	(-0.01	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Drug-induced liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	1	0.7	149	1	0.7	0.996	0.99	(0.06	15.73)	0.99	(0.06	16.03)	-0.00	(-0.02	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.1.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over 52 weeks - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver disorder

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318											0.01	(-0.01	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

UE nach SOC und PT

Statistisch signifikante Ergebnisse inkl. Subgruppenanalysen

Table 13.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	77	52.0	149	132	88.6	<.001	1.70	(1.44	2.01)	7.16	(3.93	13.04)	0.37	(0.27	0.46)		
ATA status																		
Positive	89	42	47.2	89	76	85.4	<.001	1.81	(1.43	2.29)	6.54	(3.18	13.45)	0.38	(0.25	0.51)		0.576
Negative	59	35	59.3	60	56	93.3	<.001	1.57	(1.26	1.96)	9.60	(3.07	30.01)	0.34	(0.20	0.48)		
Gender																		
Male	37	17	45.9	30	25	83.3	0.002	1.81	(1.23	2.66)	5.88	(1.85	18.72)	0.37	(0.17	0.58)		0.714
Female	111	60	54.1	119	107	89.9	<.001	1.66	(1.39	2.00)	7.58	(3.75	15.32)	0.36	(0.25	0.47)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	57	51.8	113	99	87.6	<.001	1.69	(1.39	2.05)	6.58	(3.35	12.89)	0.36	(0.25	0.47)		0.592
>=65	38	20	52.6	36	33	91.7	<.001	1.74	(1.27	2.39)	9.90	(2.59	37.90)	0.39	(0.21	0.57)		
Race																		
White	78	41	52.6	89	76	85.4	<.001	1.62	(1.29	2.04)	5.28	(2.52	11.03)	0.33	(0.20	0.46)		0.391
Asian	62	31	50.0	53	49	92.5	<.001	1.85	(1.42	2.40)	12.25	(3.94	38.08)	0.42	(0.28	0.57)		
Black or African American	7	5	71.4	6	6	100.0	0.155	1.40	(0.88	2.24)				0.29	(-0.05	0.62)		
Region																		
Asia	59	31	52.5	52	48	92.3	<.001	1.76	(1.36	2.27)	10.84	(3.46	33.92)	0.40	(0.25	0.54)		0.548
Europe	68	34	50.0	76	66	86.8	<.001	1.74	(1.35	2.24)	6.60	(2.91	14.95)	0.37	(0.23	0.51)		
Canada and United States	16	10	62.5	12	12	100.0	0.017	1.60	(1.09	2.34)				0.38	(0.14	0.61)		
Rest of World	5	2	40.0	9	6	66.7	0.334	1.67	(0.52	5.36)	3.00	(0.31	28.84)	0.27	(-0.26	0.80)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	36	50.0	74	62	83.8	<.001	1.68	(1.30	2.16)	5.17	(2.39	11.18)	0.34	(0.20	0.48)		0.193
Limited cutaneous SSc	76	41	53.9	75	70	93.3	<.001	1.73	(1.39	2.15)	11.95	(4.34	32.92)	0.39	(0.27	0.52)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	3	2.0	149	13	8.7	0.011	4.30	(1.25	14.79)	4.62	(1.29	16.57)	0.07	(0.02	0.12)			
Gender																			
Male	37	0	0.0	30	3	10.0	0.049							0.10	(-0.01	0.21)			0.291
Female	111	3	2.7	119	10	8.4	0.061	3.11	(0.88	11.01)	3.30	(0.88	12.33)	0.06	(-0.00	0.12)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	3	2.7	113	8	7.1	0.133	2.60	(0.71	9.53)	2.72	(0.70	10.52)	0.04	(-0.01	0.10)			0.169
>=65	38	0	0.0	36	5	13.9	0.017							0.14	(0.03	0.25)			
Race																			
White	78	2	2.6	89	2	2.2	0.894	0.88	(0.13	6.08)	0.87	(0.12	6.35)	-0.00	(-0.05	0.04)			0.026
Asian	62	1	1.6	53	11	20.8	<.001	12.87	(1.72	96.42)	15.98	(1.99	>99.99)	0.19	(0.08	0.31)			
Black or African American	7	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)			
Region																			
Asia	59	1	1.7	52	11	21.2	<.001	12.48	(1.67	93.42)	15.56	(1.93	>99.99)	0.19	(0.08	0.31)			0.008
Europe	68	1	1.5	76	2	2.6	0.626	1.79	(0.17	19.30)	1.81	(0.16	20.43)	0.01	(-0.03	0.06)			
Canada and United States	16	0	0.0	12	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)			
Rest of World	5	1	20.0	9	0	0.0	0.164	0.00			0.00			-0.20	(-0.55	0.15)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	2	2.8	74	4	5.4	0.424	1.95	(0.37	10.30)	2.00	(0.35	11.27)	0.03	(-0.04	0.09)			0.217
Limited cutaneous SSc	76	1	1.3	75	9	12.0	0.008	9.12	(1.18	70.22)	10.23	(1.26	82.88)	0.11	(0.03	0.18)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only SOCs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	28	18.9	149	51	34.2	0.003	1.81	(1.21	2.70)	2.23	(1.31	3.80)	0.15	(0.05	0.25)			
ATA status																			0.202
Positive	89	14	15.7	89	32	36.0	0.002	2.29	(1.31	3.98)	3.01	(1.47	6.16)	0.20	(0.08	0.33)			
Negative	59	14	23.7	60	19	31.7	0.333	1.33	(0.74	2.41)	1.49	(0.66	3.35)	0.08	(-0.08	0.24)			
Gender																			0.018
Male	37	11	29.7	30	7	23.3	0.557	0.78	(0.35	1.78)	0.72	(0.24	2.16)	-0.06	(-0.28	0.15)			
Female	111	17	15.3	119	44	37.0	<.001	2.41	(1.47	3.97)	3.24	(1.72	6.13)	0.22	(0.11	0.33)			
Age (<65 / >=65)																			0.036
<65	110	22	20.0	113	32	28.3	0.147	1.42	(0.88	2.28)	1.58	(0.85	2.94)	0.08	(-0.03	0.19)			
>=65	38	6	15.8	36	19	52.8	<.001	3.34	(1.51	7.41)	5.96	(2.00	17.73)	0.37	(0.17	0.57)			
Race																			0.742
White	78	16	20.5	89	31	34.8	0.040	1.70	(1.01	2.86)	2.07	(1.03	4.18)	0.14	(0.01	0.28)			
Asian	62	11	17.7	53	17	32.1	0.074	1.81	(0.93	3.51)	2.19	(0.92	5.23)	0.14	(-0.01	0.30)			
Black or African American	7	1	14.3	6	3	50.0	0.164	3.50	(0.48	25.43)	6.00	(0.42	85.25)	0.36	(-0.12	0.83)			
Region																			0.012
Asia	59	11	18.6	52	16	30.8	0.137	1.65	(0.84	3.23)	1.94	(0.80	4.68)	0.12	(-0.04	0.28)			
Europe	68	10	14.7	76	31	40.8	<.001	2.77	(1.47	5.22)	4.00	(1.77	9.00)	0.26	(0.12	0.40)			
Canada and United States	16	5	31.3	12	4	33.3	0.907	1.07	(0.36	3.14)	1.10	(0.22	5.45)	0.02	(-0.33	0.37)			
Rest of World	5	2	40.0	9	0	0.0	0.040	0.00			0.00			-0.40	(-0.83	0.03)			
SSc subtype																			0.757
Diffuse cutaneous SSc	72	13	18.1	74	23	31.1	0.068	1.72	(0.95	3.13)	2.05	(0.94	4.45)	0.13	(-0.01	0.27)			
Limited cutaneous SSc	76	15	19.7	75	28	37.3	0.017	1.89	(1.10	3.25)	2.42	(1.16	5.04)	0.18	(0.03	0.32)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOC with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	4	2.7	149	22	14.8	<.001	5.46	(1.93	15.47)	6.24	(2.09	18.58)	0.12	(0.06	0.18)		
ATA status																		
Positive	89	1	1.1	89	13	14.6	<.001	13.00	(1.74	97.28)	15.05	(1.92	>99.99)	0.13	(0.06	0.21)		0.203
Negative	59	3	5.1	60	9	15.0	0.073	2.95	(0.84	10.36)	3.29	(0.84	12.84)	0.10	(-0.01	0.21)		
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	5	16.7	0.010							0.17	(0.03	0.30)		0.222
Female	111	4	3.6	119	17	14.3	0.005	3.96	(1.38	11.42)	4.46	(1.45	13.70)	0.11	(0.04	0.18)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	2	1.8	113	14	12.4	0.002	6.81	(1.59	29.29)	7.64	(1.69	34.45)	0.11	(0.04	0.17)		0.725
>=65	38	2	5.3	36	8	22.2	0.033	4.22	(0.96	18.56)	5.14	(1.01	26.15)	0.17	(0.02	0.32)		
Race																		
White	78	2	2.6	89	9	10.1	0.050	3.94	(0.88	17.71)	4.28	(0.89	20.43)	0.08	(0.00	0.15)		0.459
Asian	62	2	3.2	53	13	24.5	<.001	7.60	(1.80	32.18)	9.75	(2.09	45.55)	0.21	(0.09	0.34)		
Black or African American	7	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Region																		
Asia	59	2	3.4	52	12	23.1	0.002	6.81	(1.60	29.02)	8.55	(1.81	40.31)	0.20	(0.07	0.32)		0.012
Europe	68	1	1.5	76	8	10.5	0.025	7.16	(0.92	55.77)	7.88	(0.96	64.76)	0.09	(0.02	0.17)		
Canada and United States	16	0	0.0	12	2	16.7	0.090							0.17	(-0.04	0.38)		
Rest of World	5	1	20.0	9	0	0.0	0.164	0.00			0.00			-0.20	(-0.55	0.15)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	2	2.8	74	8	10.8	0.055	3.89	(0.86	17.71)	4.24	(0.87	20.71)	0.08	(0.00	0.16)		0.533
Limited cutaneous SSc	76	2	2.6	75	14	18.7	0.001	7.09	(1.67	30.14)	8.49	(1.86	38.82)	0.16	(0.07	0.26)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events. Only SOCs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.1.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Vascular disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	10	6.8	149	22	14.8	0.026	2.19	(1.07	4.45)	2.39	(1.09	5.24)	0.08	(0.01	0.15)		
ATA status																		
Positive	89	7	7.9	89	14	15.7	0.104	2.00	(0.85	4.72)	2.19	(0.84	5.71)	0.08	(-0.02	0.17)		0.750
Negative	59	3	5.1	60	8	13.3	0.120	2.62	(0.73	9.41)	2.87	(0.72	11.41)	0.08	(-0.02	0.19)		
Gender																		
Male	37	2	5.4	30	5	16.7	0.134	3.08	(0.64	14.78)	3.50	(0.63	19.51)	0.11	(-0.04	0.26)		0.618
Female	111	8	7.2	119	17	14.3	0.085	1.98	(0.89	4.41)	2.15	(0.89	5.19)	0.07	(-0.01	0.15)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	7	6.4	113	15	13.3	0.084	2.09	(0.88	4.92)	2.25	(0.88	5.76)	0.07	(-0.01	0.15)		0.799
>=65	38	3	7.9	36	7	19.4	0.146	2.46	(0.69	8.80)	2.82	(0.67	11.88)	0.12	(-0.04	0.27)		
Race																		
White	78	9	11.5	89	14	15.7	0.433	1.36	(0.62	2.97)	1.43	(0.58	3.52)	0.04	(-0.06	0.15)		0.169
Asian	62	1	1.6	53	7	13.2	0.015	8.19	(1.04	64.44)	9.28	(1.10	78.11)	0.12	(0.02	0.21)		
Black or African American	7	0	0.0	6	1	16.7	0.261							0.17	(-0.13	0.46)		
Region																		
Asia	59	1	1.7	52	7	13.5	0.017	7.94	(1.01	62.43)	9.02	(1.07	76.01)	0.12	(0.02	0.22)		0.159
Europe	68	9	13.2	76	13	17.1	0.519	1.29	(0.59	2.83)	1.35	(0.54	3.40)	0.04	(-0.08	0.16)		
Canada and United States	16	0	0.0	12	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Rest of World	5	0	0.0	9	2	22.2	0.255							0.22	(-0.05	0.49)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	2	2.8	74	9	12.2	0.032	4.38	(0.98	19.57)	4.85	(1.01	23.27)	0.09	(0.01	0.18)		0.276
Limited cutaneous SSc	76	8	10.5	75	13	17.3	0.227	1.65	(0.72	3.74)	1.78	(0.69	4.59)	0.07	(-0.04	0.18)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.1.9 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met.

Table 13.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	43	29.1	149	112	75.2	<.001	2.59	(1.98	3.38)	7.39	(4.42	12.36)	0.46	(0.36	0.56)		
ATA status																		
Positive	89	26	29.2	89	64	71.9	<.001	2.46	(1.74	3.49)	6.20	(3.24	11.88)	0.43	(0.29	0.56)		0.392
Negative	59	17	28.8	60	48	80.0	<.001	2.78	(1.82	4.23)	9.88	(4.24	23.05)	0.51	(0.36	0.67)		
Gender																		
Male	37	11	29.7	30	24	80.0	<.001	2.69	(1.59	4.56)	9.45	(3.03	29.53)	0.50	(0.30	0.71)		0.646
Female	111	32	28.8	119	88	73.9	<.001	2.57	(1.88	3.50)	7.01	(3.92	12.51)	0.45	(0.34	0.57)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	34	30.9	113	82	72.6	<.001	2.35	(1.74	3.17)	5.91	(3.32	10.54)	0.42	(0.30	0.54)		0.125
>=65	38	9	23.7	36	30	83.3	<.001	3.52	(1.95	6.34)	16.11	(5.09	50.99)	0.60	(0.41	0.78)		
Race																		
White	78	22	28.2	89	64	71.9	<.001	2.55	(1.75	3.72)	6.52	(3.31	12.81)	0.44	(0.30	0.57)		0.734
Asian	62	19	30.6	53	43	81.1	<.001	2.65	(1.78	3.94)	9.73	(4.06	23.34)	0.50	(0.35	0.66)		
Black or African American	7	2	28.6	6	4	66.7	0.170	2.33	(0.64	8.57)	5.00	(0.47	52.96)	0.38	(-0.12	0.89)		
Region																		
Asia	59	19	32.2	52	42	80.8	<.001	2.51	(1.69	3.72)	8.84	(3.67	21.31)	0.49	(0.33	0.65)		0.221
Europe	68	19	27.9	76	53	69.7	<.001	2.50	(1.66	3.76)	5.94	(2.89	12.22)	0.42	(0.27	0.57)		
Canada and United States	16	4	25.0	12	12	100.0	<.001	4.00	(1.71	9.35)				0.75	(0.54	0.96)		
Rest of World	5	1	20.0	9	5	55.6	0.198	2.78	(0.44	17.63)	5.00	(0.39	64.39)	0.36	(-0.12	0.83)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	23	31.9	74	56	75.7	<.001	2.37	(1.65	3.40)	6.63	(3.21	13.70)	0.44	(0.29	0.58)		0.676
Limited cutaneous SSc	76	20	26.3	75	56	74.7	<.001	2.84	(1.90	4.23)	8.25	(3.98	17.11)	0.48	(0.34	0.62)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	16	10.8	149	48	32.2	<.001	2.98	(1.78	5.00)	3.92	(2.10	7.31)	0.21	(0.12	0.30)		
ATA status																		0.959
Positive	89	9	10.1	89	27	30.3	<.001	3.00	(1.50	6.01)	3.87	(1.70	8.82)	0.20	(0.09	0.32)		
Negative	59	7	11.9	60	21	35.0	0.003	2.95	(1.36	6.41)	4.00	(1.55	10.35)	0.23	(0.09	0.38)		
Gender																		0.099
Male	37	4	10.8	30	4	13.3	0.752	1.23	(0.34	4.52)	1.27	(0.29	5.57)	0.03	(-0.13	0.18)		
Female	111	12	10.8	119	44	37.0	<.001	3.42	(1.91	6.13)	4.84	(2.39	9.80)	0.26	(0.16	0.37)		
Age (<65 / >=65)																		0.829
<65	110	13	11.8	113	38	33.6	<.001	2.85	(1.61	5.04)	3.78	(1.88	7.60)	0.22	(0.11	0.32)		
>=65	38	3	7.9	36	10	27.8	0.025	3.52	(1.05	11.76)	4.49	(1.12	17.95)	0.20	(0.03	0.37)		
Race																		0.613
White	78	12	15.4	89	34	38.2	<.001	2.48	(1.39	4.45)	3.40	(1.61	7.19)	0.23	(0.10	0.36)		
Asian	62	4	6.5	53	12	22.6	0.012	3.51	(1.20	10.24)	4.24	(1.28	14.09)	0.16	(0.03	0.29)		
Black or African American	7	0	0.0	6	2	33.3	0.097							0.33	(-0.04	0.71)		
Region																		0.880
Asia	59	4	6.8	52	11	21.2	0.027	3.12	(1.06	9.21)	3.69	(1.10	12.42)	0.14	(0.02	0.27)		
Europe	68	9	13.2	76	32	42.1	<.001	3.18	(1.64	6.17)	4.77	(2.07	11.00)	0.29	(0.15	0.43)		
Canada and United States	16	3	18.8	12	5	41.7	0.184	2.22	(0.66	7.53)	3.10	(0.56	16.96)	0.23	(-0.11	0.57)		
Rest of World	5	0	0.0	9	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
SSc subtype																		0.993
Diffuse cutaneous SSc	72	7	9.7	74	22	29.7	0.002	3.06	(1.39	6.71)	3.93	(1.56	9.91)	0.20	(0.08	0.32)		
Limited cutaneous SSc	76	9	11.8	75	26	34.7	<.001	2.93	(1.47	5.82)	3.95	(1.70	9.18)	0.23	(0.10	0.36)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	13	8.8	149	39	26.2	<.001	2.98	(1.66	5.35)	3.68	(1.87	7.24)	0.17	(0.09	0.26)		
ATA status																		0.794
Positive	89	8	9.0	89	25	28.1	0.001	3.13	(1.49	6.55)	3.96	(1.67	9.36)	0.19	(0.08	0.30)		
Negative	59	5	8.5	60	14	23.3	0.027	2.75	(1.06	7.16)	3.29	(1.10	9.82)	0.15	(0.02	0.28)		
Gender																		0.013
Male	37	5	13.5	30	3	10.0	0.659	0.74	(0.19	2.85)	0.71	(0.16	3.25)	-0.04	(-0.19	0.12)		
Female	111	8	7.2	119	36	30.3	<.001	4.20	(2.04	8.63)	5.58	(2.46	12.66)	0.23	(0.13	0.33)		
Age (<65 / >=65)																		0.974
<65	110	11	10.0	113	33	29.2	<.001	2.92	(1.56	5.48)	3.71	(1.77	7.81)	0.19	(0.09	0.29)		
>=65	38	2	5.3	36	6	16.7	0.114	3.17	(0.68	14.68)	3.60	(0.68	19.16)	0.11	(-0.03	0.25)		
Race																		0.292
White	78	10	12.8	89	25	28.1	0.016	2.19	(1.12	4.27)	2.66	(1.18	5.96)	0.15	(0.03	0.27)		
Asian	62	3	4.8	53	11	20.8	0.009	4.29	(1.26	14.57)	5.15	(1.35	19.60)	0.16	(0.04	0.28)		
Black or African American	7	0	0.0	6	3	50.0	0.033							0.50	(0.10	0.90)		
Region																		0.919
Asia	59	3	5.1	52	11	21.2	0.011	4.16	(1.23	14.11)	5.01	(1.31	19.10)	0.16	(0.04	0.29)		
Europe	68	9	13.2	76	25	32.9	0.006	2.49	(1.25	4.95)	3.21	(1.37	7.51)	0.20	(0.06	0.33)		
Canada and United States	16	1	6.3	12	2	16.7	0.378	2.67	(0.27	26.09)	3.00	(0.24	37.67)	0.10	(-0.14	0.35)		
Rest of World	5	0	0.0	9	1	11.1	0.439							0.11	(-0.09	0.32)		
SSc subtype																		0.841
Diffuse cutaneous SSc	72	7	9.7	74	22	29.7	0.002	3.06	(1.39	6.71)	3.93	(1.56	9.91)	0.20	(0.08	0.32)		
Limited cutaneous SSc	76	6	7.9	75	17	22.7	0.012	2.87	(1.20	6.88)	3.42	(1.27	9.24)	0.15	(0.04	0.26)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]						p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio				Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper		RD	Lower	Upper
Overall summary																	
All patients	148	0	0.0	149	14	9.4	<.001							0.09	(0.05	0.14)	
ATA status																	
Positive	89	0	0.0	89	11	12.4	<.001							0.12	(0.06	0.19)	
Negative	59	0	0.0	60	3	5.0	0.082							0.05	(-0.01	0.11)	
Gender																	
Male	37	0	0.0	30	1	3.3	0.263							0.03	(-0.03	0.10)	
Female	111	0	0.0	119	13	10.9	<.001							0.11	(0.05	0.17)	
Race																	
White	78	0	0.0	89	10	11.2	0.002							0.11	(0.05	0.18)	
Asian	62	0	0.0	53	3	5.7	0.058							0.06	(-0.01	0.12)	
Black or African American	7	0	0.0	6	1	16.7	0.261							0.17	(-0.13	0.46)	
Region																	
Asia	59	0	0.0	52	3	5.8	0.061							0.06	(-0.01	0.12)	
Europe	68	0	0.0	76	10	13.2	0.002							0.13	(0.06	0.21)	
Canada and United States	16	0	0.0	12	1	8.3	0.240							0.08	(-0.07	0.24)	
Rest of World	5	0	0.0	9	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]						p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio				Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper		RD	Lower	Upper
Overall summary																	
All patients	148	0	0.0	149	11	7.4	<.001							0.07	(0.03	0.12)	
Gender																	
Male	37	0	0.0	30	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
Female	111	0	0.0	119	11	9.2	0.001							0.09	(0.04	0.14)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	8	5.4	149	24	16.1	0.003	2.98	(1.38	6.42)	3.36	(1.46	7.75)	0.11	(0.04	0.18)		
ATA status																		0.848
Positive	89	4	4.5	89	13	14.6	0.022	3.25	(1.10	9.58)	3.63	(1.14	11.62)	0.10	(0.02	0.19)		
Negative	59	4	6.8	60	11	18.3	0.058	2.70	(0.91	8.01)	3.09	(0.92	10.32)	0.12	(-0.00	0.23)		
Gender																		0.212
Male	37	4	10.8	30	5	16.7	0.485	1.54	(0.45	5.24)	1.65	(0.40	6.78)	0.06	(-0.11	0.23)		
Female	111	4	3.6	119	19	16.0	0.002	4.43	(1.56	12.62)	5.08	(1.67	15.46)	0.12	(0.05	0.20)		
Age (<65 / >=65)																		0.273
<65	110	6	5.5	113	14	12.4	0.070	2.27	(0.91	5.70)	2.45	(0.91	6.63)	0.07	(-0.00	0.14)		
>=65	38	2	5.3	36	10	27.8	0.009	5.28	(1.24	22.46)	6.92	(1.40	34.28)	0.23	(0.06	0.39)		
Race																		0.654
White	78	5	6.4	89	15	16.9	0.038	2.63	(1.00	6.90)	2.96	(1.02	8.56)	0.10	(0.01	0.20)		
Asian	62	2	3.2	53	8	15.1	0.024	4.68	(1.04	21.09)	5.33	(1.08	26.34)	0.12	(0.01	0.22)		
Black or African American	7	1	14.3	6	1	16.7	0.906	1.17	(0.09	14.92)	1.20	(0.06	24.47)	0.02	(-0.37	0.42)		
Region																		0.324
Asia	59	2	3.4	52	7	13.5	0.052	3.97	(0.86	18.28)	4.43	(0.88	22.39)	0.10	(-0.00	0.20)		
Europe	68	4	5.9	76	16	21.1	0.009	3.58	(1.26	10.18)	4.27	(1.35	13.49)	0.15	(0.04	0.26)		
Canada and United States	16	2	12.5	12	1	8.3	0.724	0.67	(0.07	6.52)	0.64	(0.05	7.96)	-0.04	(-0.27	0.18)		
Rest of World	5	0	0.0	9	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
SSc subtype																		0.778
Diffuse cutaneous SSc	72	4	5.6	74	11	14.9	0.064	2.68	(0.89	8.02)	2.97	(0.90	9.80)	0.09	(-0.00	0.19)		
Limited cutaneous SSc	76	4	5.3	75	13	17.3	0.019	3.29	(1.12	9.64)	3.77	(1.17	12.17)	0.12	(0.02	0.22)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.1.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	2	1.4	149	13	8.7	0.004	6.46	(1.48	28.11)	6.98	(1.55	31.49)	0.07	(0.02	0.12)		
Gender																		0.386
Male	37	0	0.0	30	3	10.0	0.049							0.10	(-0.01	0.21)		
Female	111	2	1.8	119	10	8.4	0.024	4.66	(1.04	20.82)	5.00	(1.07	23.35)	0.07	(0.01	0.12)		
SSc subtype																		0.378
Diffuse cutaneous SSc	72	0	0.0	74	4	5.4	0.045							0.05	(0.00	0.11)		
Limited cutaneous SSc	76	2	2.6	75	9	12.0	0.027	4.56	(1.02	20.41)	5.05	(1.05	24.20)	0.09	(0.01	0.18)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.1.11 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and PT and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

No data satisfying the report criteria

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

Präspezifizierte UE inkl. Subgruppenanalysen

AE nach CTCAE-Schweregrad

Ausschließlich das AE Diarrhö wurde nach CTCAE-Schweregrad erfasst

Table 13.1.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade ≥ 3 over 52 weeks by subgroup Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	4	2.7	149	16	10.7	0.006	3.97	(1.36 11.60)	4.33	(1.41 13.28)	0.08	(0.02 0.14)						
ATA status																			
Positive	89	3	3.4	89	8	9.0	0.120	2.67	(0.73 9.73)	2.83	(0.73 11.04)	0.06	(-0.01 0.13)						0.358
Negative	59	1	1.7	60	8	13.3	0.016	7.87	(1.02 60.96)	8.92	(1.08 73.77)	0.12	(0.02 0.21)						
Gender																			
Male	37	1	2.7	30	2	6.7	0.435	2.47	(0.23 25.91)	2.57	(0.22 29.82)	0.04	(-0.06 0.14)						0.654
Female	111	3	2.7	119	14	11.8	0.009	4.35	(1.29 14.74)	4.80	(1.34 17.19)	0.09	(0.03 0.16)						
Age (<65 / \geq 65)																			
<65	110	3	2.7	113	12	10.6	0.019	3.89	(1.13 13.42)	4.24	(1.16 15.46)	0.08	(0.01 0.14)						0.947
\geq 65	38	1	2.6	36	4	11.1	0.146	4.22	(0.50 36.01)	4.63	(0.49 43.52)	0.08	(-0.03 0.20)						
Race																			
White	78	3	3.8	89	10	11.2	0.075	2.92	(0.83 10.24)	3.16	(0.84 11.95)	0.07	(-0.00 0.15)						0.726
Asian	62	1	1.6	53	5	9.4	0.060	5.85	(0.71 48.51)	6.35	(0.72 56.22)	0.08	(-0.01 0.16)						
Black or African American	7	0	0.0	6	1	16.7	0.261					0.17	(-0.13 0.46)						
Region																			
Asia	59	1	1.7	52	5	9.6	0.066	5.67	(0.68 47.00)	6.17	(0.70 54.65)	0.08	(-0.01 0.17)						0.566
Europe	68	3	4.4	76	7	9.2	0.258	2.09	(0.56 7.76)	2.20	(0.55 8.86)	0.05	(-0.03 0.13)						
Canada and United States	16	0	0.0	12	2	16.7	0.090					0.17	(-0.04 0.38)						
Rest of World	5	0	0.0	9	2	22.2	0.255					0.22	(-0.05 0.49)						
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	3	4.2	74	11	14.9	0.028	3.57	(1.04 12.26)	4.02	(1.07 15.06)	0.11	(0.01 0.20)						0.824
Limited cutaneous SSc	76	1	1.3	75	5	6.7	0.092	5.07	(0.61 42.35)	5.36	(0.61 46.99)	0.05	(-0.01 0.12)						

[1] p-value based on Chi-Square test. [2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. [3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and \geq 3. A missing CTCAE-Grade is considered as CTCAE-Grade \geq 3. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has \geq 10 events.

Table 13.1.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 over 52 weeks by subgroup Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	39	26.4	149	96	64.4	<.001	2.45	(1.82	3.28)	5.06	(3.08	8.32)	0.38	(0.28	0.49)			
ATA status																			
Positive	89	23	25.8	89	56	62.9	<.001	2.43	(1.65	3.58)	4.87	(2.57	9.24)	0.37	(0.24	0.51)			0.849
Negative	59	16	27.1	60	40	66.7	<.001	2.46	(1.56	3.87)	5.38	(2.45	11.79)	0.40	(0.23	0.56)			
Gender																			
Male	37	10	27.0	30	22	73.3	<.001	2.71	(1.53	4.81)	7.43	(2.50	22.01)	0.46	(0.25	0.68)			0.453
Female	111	29	26.1	119	74	62.2	<.001	2.38	(1.69	3.35)	4.65	(2.65	8.16)	0.36	(0.24	0.48)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	31	28.2	113	70	61.9	<.001	2.20	(1.58	3.06)	4.15	(2.36	7.28)	0.34	(0.21	0.46)			0.164
>=65	38	8	21.1	36	26	72.2	<.001	3.43	(1.79	6.56)	9.75	(3.35	28.36)	0.51	(0.32	0.71)			
Race																			
White	78	19	24.4	89	54	60.7	<.001	2.49	(1.63	3.81)	4.79	(2.45	9.36)	0.36	(0.22	0.50)			0.730
Asian	62	18	29.0	53	38	71.7	<.001	2.47	(1.62	3.77)	6.19	(2.75	13.94)	0.43	(0.26	0.59)			
Black or African American	7	2	28.6	6	3	50.0	0.429	1.75	(0.42	7.23)	2.50	(0.25	24.72)	0.21	(-0.31	0.74)			
Region																			
Asia	59	18	30.5	52	37	71.2	<.001	2.33	(1.53	3.56)	5.62	(2.48	12.72)	0.41	(0.24	0.58)			0.615
Europe	68	16	23.5	76	46	60.5	<.001	2.57	(1.62	4.10)	4.98	(2.41	10.29)	0.37	(0.22	0.52)			
Canada and United States	16	4	25.0	12	10	83.3	0.002	3.33	(1.37	8.08)	15.00	(2.26	>99.99)	0.58	(0.28	0.88)			
Rest of World	5	1	20.0	9	3	33.3	0.597	1.67	(0.23	12.09)	2.00	(0.15	26.73)	0.13	(-0.33	0.60)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	20	27.8	74	45	60.8	<.001	2.19	(1.45	3.32)	4.03	(2.01	8.09)	0.33	(0.18	0.48)			0.367
Limited cutaneous SSc	76	19	25.0	75	51	68.0	<.001	2.72	(1.79	4.14)	6.38	(3.13	12.97)	0.43	(0.29	0.57)			

[1] p-value based on Chi-Square test. [2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. [3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and >=3. A missing CTCAE-Grade is considered as CTCAE-Grade>=3. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)

Table 13.1.14 Frequency [N, %] of patients with adverse events leading to premature treatment discontinuation over 52 weeks by treatment, primary system organ class and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nint 150bid	
	N	%	N	%
Number of patients	148	100.0	149	100.0
Number of patients with at least one adverse event leading to premature treatment discontinuation	16	10.8	31	20.8
Gastrointestinal disorders	4	2.7	16	10.7
Diarrhoea	0	0.0	13	8.7
Abdominal pain upper	1	0.7	3	2.0
Nausea	0	0.0	2	1.3
Dysphagia	0	0.0	1	0.7
Vomiting	1	0.7	1	0.7
Abdominal distension	1	0.7	0	0.0
Intestinal mass	1	0.7	0	0.0
Investigations	0	0.0	4	2.7
Alanine aminotransferase increased	0	0.0	2	1.3
Blood alkaline phosphatase increased	0	0.0	1	0.7
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0.0	1	0.7
Transaminases increased	0	0.0	1	0.7
Weight decreased	0	0.0	1	0.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	3.4	4	2.7
Interstitial lung disease	2	1.4	3	2.0
Acute lung injury	0	0.0	1	0.7
Haemothorax	1	0.7	0	0.0
Pulmonary fibrosis	1	0.7	0	0.0
Throat irritation	1	0.7	0	0.0
Hepatobiliary disorders	1	0.7	3	2.0
Drug-induced liver injury	1	0.7	1	0.7
Liver disorder	0	0.0	1	0.7
Liver injury	0	0.0	1	0.7
Cardiac disorders	3	2.0	2	1.3
Cardiac failure	0	0.0	1	0.7
Myocarditis	0	0.0	1	0.7
Pleuropericarditis	0	0.0	1	0.7
Atrial fibrillation	1	0.7	0	0.0
Atrial flutter	1	0.7	0	0.0
Restrictive cardiomyopathy	1	0.7	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 13.1.14 Frequency [N, %] of patients with adverse events leading to premature treatment discontinuation over 52 weeks by treatment, primary system organ class and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nint 150bid	
	N	%	N	%
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0.0	2	1.3
Dermatitis psoriasiform	0	0.0	1	0.7
Skin hypertrophy	0	0.0	1	0.7
Infections and infestations	0	0.0	1	0.7
Pneumonia	0	0.0	1	0.7
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	1	0.7
Malignant melanoma	0	0.0	1	0.7
Vascular disorders	0	0.0	1	0.7
Hypertension	0	0.0	1	0.7
Eye disorders	1	0.7	0	0.0
Macular oedema	1	0.7	0	0.0
Retinal vein occlusion	1	0.7	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	1.4	0	0.0
Rheumatic disorder	1	0.7	0	0.0
Systemic scleroderma	1	0.7	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included). Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\r313-csd-tdisc-std.sas 23JUL2020

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Gesamtraten inkl. Subgruppenanalysen

Table 13.2.1 Proportion of patients with any adverse event over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	144	97.3	149	147	98.7	0.405	1.01	(0.98	1.05)	2.04	(0.37	11.32)	0.01	(-0.02	0.05)			
ATA status																			
Positive	89	86	96.6	89	88	98.9	0.312	1.02	(0.98	1.07)	3.07	(0.31	30.09)	0.02	(-0.02	0.07)			0.542
Negative	59	58	98.3	60	59	98.3	0.990	1.00	(0.95	1.05)	1.02	(0.06	16.65)	0.00	(-0.05	0.05)			
Gender																			
Male	37	36	97.3	30	29	96.7	0.880	0.99	(0.91	1.08)	0.81	(0.05	13.44)	-0.01	(-0.09	0.08)			0.436
Female	111	108	97.3	119	118	99.2	0.280	1.02	(0.98	1.06)	3.28	(0.34	31.99)	0.02	(-0.02	0.05)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	107	97.3	113	111	98.2	0.629	1.01	(0.97	1.05)	1.56	(0.25	9.50)	0.01	(-0.03	0.05)			0.453
>=65	38	37	97.4	36	36	100.0	0.327	1.03	(0.97	1.08)				0.03	(-0.02	0.08)			
Race																			
White	78	76	97.4	89	87	97.8	0.894	1.00	(0.96	1.05)	1.14	(0.16	8.32)	0.00	(-0.04	0.05)			0.270
Asian	62	60	96.8	53	53	100.0	0.187	1.03	(0.99	1.08)				0.03	(-0.01	0.08)			
Black or African American	7	7	100.0	6	6	100.0								0.00	(0.00	0.00)			
Region																			
Asia	59	57	96.6	52	52	100.0	0.180	1.04	(0.99	1.09)				0.03	(-0.01	0.08)			0.199
Europe	68	67	98.5	76	74	97.4	0.626	0.99	(0.94	1.04)	0.55	(0.05	6.23)	-0.01	(-0.06	0.03)			
Canada and United States	16	16	100.0	12	12	100.0								0.00	(0.00	0.00)			
Rest of World	5	4	80.0	9	9	100.0	0.164	1.25	(0.81	1.94)				0.20	(-0.15	0.55)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	69	95.8	74	72	97.3	0.627	1.02	(0.95	1.08)	1.57	(0.25	9.65)	0.01	(-0.04	0.07)			0.448
Limited cutaneous SSc	76	75	98.7	75	75	100.0	0.319	1.01	(0.99	1.04)				0.01	(-0.01	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.2 Proportion of patients with any serious adverse event over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Risk ratio			Nint 150bid vs Placebo [2] Odds ratio			Risk difference			p-value [3]
	N	n	%	N	n	%		RR	Lower		OR	Lower		RD	Lower		
									Upper	Upper		Upper	Upper				
Overall summary																	
All patients	148	51	34.5	149	43	28.9	0.299	0.84	(0.60 1.17)	0.77	(0.47 1.26)	-0.06	(-0.16 0.05)				
ATA status																	
Positive	89	30	33.7	89	26	29.2	0.519	0.87	(0.56 1.34)	0.81	(0.43 1.53)	-0.04	(-0.18 0.09)			0.805	
Negative	59	21	35.6	60	17	28.3	0.396	0.80	(0.47 1.35)	0.72	(0.33 1.55)	-0.07	(-0.24 0.09)				
Gender																	
Male	37	16	43.2	30	16	53.3	0.411	1.23	(0.75 2.03)	1.50	(0.57 3.95)	0.10	(-0.14 0.34)			0.137	
Female	111	35	31.5	119	27	22.7	0.131	0.72	(0.47 1.11)	0.64	(0.35 1.15)	-0.09	(-0.20 0.03)				
Age (<65 / >=65)																	
<65	110	33	30.0	113	30	26.5	0.567	0.88	(0.58 1.35)	0.84	(0.47 1.51)	-0.03	(-0.15 0.08)			0.599	
>=65	38	18	47.4	36	13	36.1	0.327	0.76	(0.44 1.32)	0.63	(0.25 1.59)	-0.11	(-0.34 0.11)				
Race																	
White	78	28	35.9	89	26	29.2	0.357	0.81	(0.52 1.26)	0.74	(0.38 1.41)	-0.07	(-0.21 0.08)			0.441	
Asian	62	17	27.4	53	14	26.4	0.904	0.96	(0.53 1.76)	0.95	(0.42 2.17)	-0.01	(-0.17 0.15)				
Black or African American	7	6	85.7	6	3	50.0	0.164	0.58	(0.25 1.37)	0.17	(0.01 2.37)	-0.36	(-0.83 0.12)				
Region																	
Asia	59	17	28.8	52	13	25.0	0.652	0.87	(0.47 1.61)	0.82	(0.35 1.91)	-0.04	(-0.20 0.13)			0.724	
Europe	68	27	39.7	76	25	32.9	0.396	0.83	(0.54 1.28)	0.74	(0.38 1.47)	-0.07	(-0.23 0.09)				
Canada and United States	16	5	31.3	12	4	33.3	0.907	1.07	(0.36 3.14)	1.10	(0.22 5.45)	0.02	(-0.33 0.37)				
Rest of World	5	2	40.0	9	1	11.1	0.207	0.28	(0.03 2.35)	0.19	(0.01 2.91)	-0.29	(-0.76 0.19)				
SSc subtype																	
Diffuse cutaneous SSc	72	27	37.5	74	19	25.7	0.124	0.68	(0.42 1.12)	0.58	(0.28 1.17)	-0.12	(-0.27 0.03)			0.255	
Limited cutaneous SSc	76	24	31.6	75	24	32.0	0.956	1.01	(0.64 1.62)	1.02	(0.51 2.02)	0.00	(-0.14 0.15)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	18	12.2	149	33	22.1	0.023	1.82	(1.07	3.09)	2.05	(1.10	3.84)	0.10	(0.01	0.18)			
ATA status																			
Positive	89	8	9.0	89	19	21.3	0.022	2.38	(1.10	5.14)	2.75	(1.13	6.66)	0.12	(0.02	0.23)			0.343
Negative	59	10	16.9	60	14	23.3	0.386	1.38	(0.67	2.85)	1.49	(0.60	3.69)	0.06	(-0.08	0.21)			
Gender																			
Male	37	5	13.5	30	6	20.0	0.476	1.48	(0.50	4.38)	1.60	(0.44	5.87)	0.06	(-0.12	0.25)			0.669
Female	111	13	11.7	119	27	22.7	0.028	1.94	(1.05	3.56)	2.21	(1.08	4.55)	0.11	(0.01	0.21)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	10	9.1	113	26	23.0	0.005	2.53	(1.28	5.00)	2.99	(1.36	6.54)	0.14	(0.04	0.23)			0.086
>=65	38	8	21.1	36	7	19.4	0.863	0.92	(0.37	2.29)	0.91	(0.29	2.82)	-0.02	(-0.20	0.17)			
Race																			
White	78	9	11.5	89	20	22.5	0.063	1.95	(0.94	4.02)	2.22	(0.95	5.22)	0.11	(-0.00	0.22)			0.906
Asian	62	6	9.7	53	9	17.0	0.246	1.75	(0.67	4.61)	1.91	(0.63	5.77)	0.07	(-0.05	0.20)			
Black or African American	7	3	42.9	6	3	50.0	0.797	1.17	(0.36	3.76)	1.33	(0.15	11.93)	0.07	(-0.47	0.61)			
Region																			
Asia	59	6	10.2	52	8	15.4	0.409	1.51	(0.56	4.07)	1.61	(0.52	4.98)	0.05	(-0.07	0.18)			0.122
Europe	68	10	14.7	76	15	19.7	0.426	1.34	(0.65	2.79)	1.43	(0.59	3.43)	0.05	(-0.07	0.17)			
Canada and United States	16	2	12.5	12	8	66.7	0.003	5.33	(1.37	20.71)	14.00	(2.08	94.24)	0.54	(0.23	0.85)			
Rest of World	5	0	0.0	9	2	22.2	0.255						0.22	(-0.05	0.49)				
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	8	11.1	74	15	20.3	0.129	1.82	(0.82	4.04)	2.03	(0.80	5.15)	0.09	(-0.03	0.21)			0.970
Limited cutaneous SSc	76	10	13.2	75	18	24.0	0.087	1.82	(0.90	3.69)	2.08	(0.89	4.88)	0.11	(-0.01	0.23)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Präspezifizierte UE inkl. Subgruppenanalysen

Safety Topics, AESI

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Abdominal pain (MedDRA HLT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	21	14.2	149	35	23.5	0.040	1.66	(1.01	2.70)	1.86	(1.02	3.37)	0.09	(0.00	0.18)			
ATA status																			
Positive	89	12	13.5	89	20	22.5	0.118	1.67	(0.87	3.20)	1.86	(0.85	4.08)	0.09	(-0.02	0.20)			0.994
Negative	59	9	15.3	60	15	25.0	0.185	1.64	(0.78	3.45)	1.85	(0.74	4.64)	0.10	(-0.05	0.24)			
Gender																			
Male	37	4	10.8	30	5	16.7	0.485	1.54	(0.45	5.24)	1.65	(0.40	6.78)	0.06	(-0.11	0.23)			0.878
Female	111	17	15.3	119	30	25.2	0.063	1.65	(0.96	2.81)	1.86	(0.96	3.61)	0.10	(-0.00	0.20)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	18	16.4	113	26	23.0	0.213	1.41	(0.82	2.41)	1.53	(0.78	2.98)	0.07	(-0.04	0.17)			0.232
>=65	38	3	7.9	36	9	25.0	0.046	3.17	(0.93	10.77)	3.89	(0.96	15.77)	0.17	(0.01	0.34)			
Race																			
White	78	13	16.7	89	28	31.5	0.027	1.89	(1.05	3.38)	2.30	(1.09	4.83)	0.15	(0.02	0.28)			0.284
Asian	62	7	11.3	53	7	13.2	0.754	1.17	(0.44	3.12)	1.20	(0.39	3.66)	0.02	(-0.10	0.14)			
Black or African American	7	1	14.3	6	0	0.0	0.335	0.00			0.00			-0.14	(-0.40	0.12)			
Region																			
Asia	59	7	11.9	52	6	11.5	0.958	0.97	(0.35	2.71)	0.97	(0.30	3.09)	-0.00	(-0.12	0.12)			0.621
Europe	68	11	16.2	76	24	31.6	0.031	1.95	(1.04	3.68)	2.39	(1.07	5.36)	0.15	(0.02	0.29)			
Canada and United States	16	2	12.5	12	3	25.0	0.393	2.00	(0.39	10.16)	2.33	(0.32	16.82)	0.13	(-0.17	0.42)			
Rest of World	5	1	20.0	9	2	22.2	0.923	1.11	(0.13	9.42)	1.14	(0.08	16.95)	0.02	(-0.42	0.47)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	7	9.7	74	20	27.0	0.007	2.78	(1.25	6.17)	3.44	(1.35	8.75)	0.17	(0.05	0.30)			0.070
Limited cutaneous SSc	76	14	18.4	75	15	20.0	0.805	1.09	(0.56	2.09)	1.11	(0.49	2.49)	0.02	(-0.11	0.14)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Alanine aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	1	0.7	149	15	10.1	<.001	14.90	(1.99	>99.99)	16.46	(2.14	>99.99)	0.09	(0.04	0.14)		
ATA status																		
Positive	89	1	1.1	89	12	13.5	0.002	12.00	(1.59	90.34)	13.71	(1.74	>99.99)	0.12	(0.05	0.20)		0.634
Negative	59	0	0.0	60	3	5.0	0.082							0.05	(-0.01	0.11)		
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	1	3.3	0.263							0.03	(-0.03	0.10)		0.769
Female	111	1	0.9	119	14	11.8	<.001	13.06	(1.75	97.68)	14.67	(1.90	>99.99)	0.11	(0.05	0.17)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	1	0.9	113	9	8.0	0.011	8.76	(1.13	68.00)	9.43	(1.17	75.76)	0.07	(0.02	0.12)		0.394
>=65	38	0	0.0	36	6	16.7	0.009							0.17	(0.04	0.29)		
Race																		
White	78	1	1.3	89	11	12.4	0.006	9.64	(1.27	72.99)	10.86	(1.37	86.16)	0.11	(0.04	0.18)		0.801
Asian	62	0	0.0	53	3	5.7	0.058							0.06	(-0.01	0.12)		
Black or African American	7	0	0.0	6	1	16.7	0.261							0.17	(-0.13	0.46)		
Region																		
Asia	59	0	0.0	52	3	5.8	0.061							0.06	(-0.01	0.12)		0.051
Europe	68	0	0.0	76	11	14.5	0.001							0.14	(0.07	0.22)		
Canada and United States	16	1	6.3	12	1	8.3	0.832	1.33	(0.09	19.23)	1.36	(0.08	24.27)	0.02	(-0.18	0.22)		
Rest of World	5	0	0.0	9	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	3	2.0	149	0	0.0	0.081	0.00				0.00						-0.02 (-0.04 0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Aspartate aminotransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	0	0.0	149	12	8.1	<.001								0.08	(0.04	0.12)	
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	0	0.0									0.00	(0.00	0.00)	
Female	111	0	0.0	119	12	10.1	<.001								0.10	(0.05	0.15)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Bleeding (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	18	12.2	149	15	10.1	0.566	0.83	(0.43	1.58)	0.81	(0.39	1.67)	-0.02	(-0.09	0.05)		
ATA status																		0.689
Positive	89	12	13.5	89	9	10.1	0.486	0.75	(0.33	1.69)	0.72	(0.29	1.81)	-0.03	(-0.13	0.06)		
Negative	59	6	10.2	60	6	10.0	0.976	0.98	(0.34	2.88)	0.98	(0.30	3.24)	-0.00	(-0.11	0.11)		
Gender																		0.582
Male	37	6	16.2	30	3	10.0	0.458	0.62	(0.17	2.26)	0.57	(0.13	2.52)	-0.06	(-0.22	0.10)		
Female	111	12	10.8	119	12	10.1	0.857	0.93	(0.44	1.99)	0.93	(0.40	2.16)	-0.01	(-0.09	0.07)		
Age (<65 / >=65)																		0.859
<65	110	15	13.6	113	13	11.5	0.631	0.84	(0.42	1.69)	0.82	(0.37	1.82)	-0.02	(-0.11	0.07)		
>=65	38	3	7.9	36	2	5.6	0.689	0.70	(0.12	3.97)	0.69	(0.11	4.37)	-0.02	(-0.14	0.09)		
Race																		0.045
White	78	9	11.5	89	14	15.7	0.433	1.36	(0.62	2.97)	1.43	(0.58	3.52)	0.04	(-0.06	0.15)		
Asian	62	7	11.3	53	1	1.9	0.048	0.17	(0.02	1.32)	0.15	(0.02	1.27)	-0.09	(-0.18	-0.01)		
Black or African American	7	2	28.6	6	0	0.0	0.155	0.00			0.00			-0.29	(-0.62	0.05)		
Region																		0.212
Asia	59	7	11.9	52	1	1.9	0.043	0.16	(0.02	1.27)	0.15	(0.02	1.23)	-0.10	(-0.19	-0.01)		
Europe	68	8	11.8	76	12	15.8	0.486	1.34	(0.58	3.09)	1.41	(0.54	3.68)	0.04	(-0.07	0.15)		
Canada and United States	16	2	12.5	12	1	8.3	0.724	0.67	(0.07	6.52)	0.64	(0.05	7.96)	-0.04	(-0.27	0.18)		
Rest of World	5	1	20.0	9	1	11.1	0.649	0.56	(0.04	7.09)	0.50	(0.02	10.25)	-0.09	(-0.50	0.32)		
SSc subtype																		0.746
Diffuse cutaneous SSc	72	8	11.1	74	6	8.1	0.538	0.73	(0.27	2.00)	0.71	(0.23	2.15)	-0.03	(-0.13	0.07)		
Limited cutaneous SSc	76	10	13.2	75	9	12.0	0.830	0.91	(0.39	2.12)	0.90	(0.34	2.36)	-0.01	(-0.12	0.09)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Blood alkaline phosphatase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	1	0.7	149	3	2.0	0.317	2.98	(0.31	28.32)	3.02	(0.31	29.38)	0.01	(-0.01	0.04)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Cardiac failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	3	2.0	0.083											0.02	(-0.00 0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	7	4.7	149	8	5.4	0.801	1.14	(0.42	3.05)	1.14	(0.40	3.24)	0.01	(-0.04	0.06)			
ATA status																			
Positive	89	2	2.2	89	3	3.4	0.650	1.50	(0.26	8.76)	1.52	(0.25	9.31)	0.01	(-0.04	0.06)			0.701
Negative	59	5	8.5	60	5	8.3	0.978	0.98	(0.30	3.22)	0.98	(0.27	3.59)	-0.00	(-0.10	0.10)			
Gender																			
Male	37	1	2.7	30	3	10.0	0.210	3.70	(0.41	33.77)	4.00	(0.39	40.60)	0.07	(-0.05	0.19)			0.196
Female	111	6	5.4	119	5	4.2	0.669	0.78	(0.24	2.48)	0.77	(0.23	2.59)	-0.01	(-0.07	0.04)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	5	4.5	113	5	4.4	0.965	0.97	(0.29	3.27)	0.97	(0.27	3.46)	-0.00	(-0.06	0.05)			0.648
>=65	38	2	5.3	36	3	8.3	0.599	1.58	(0.28	8.93)	1.64	(0.26	10.41)	0.03	(-0.08	0.15)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	1	1.4	74	3	4.1	0.324	2.92	(0.31	27.41)	3.00	(0.30	29.53)	0.03	(-0.03	0.08)			0.320
Limited cutaneous SSc	76	6	7.9	75	5	6.7	0.772	0.84	(0.27	2.65)	0.83	(0.24	2.86)	-0.01	(-0.10	0.07)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: DVT (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318										0.01	(-0.01 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Decreased appetite (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	3	2.0	149	13	8.7	0.011	4.30	(1.25	14.79)	4.62	(1.29	16.57)	0.07	(0.02	0.12)		
ATA status																		
Positive	89	0	0.0	89	6	6.7	0.013							0.07	(0.02	0.12)		0.138
Negative	59	3	5.1	60	7	11.7	0.196	2.29	(0.62	8.45)	2.47	(0.61	10.03)	0.07	(-0.03	0.16)		
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	3	10.0	0.049							0.10	(-0.01	0.21)		0.291
Female	111	3	2.7	119	10	8.4	0.061	3.11	(0.88	11.01)	3.30	(0.88	12.33)	0.06	(-0.00	0.12)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	1	1.4	74	4	5.4	0.182	3.89	(0.45	33.99)	4.06	(0.44	37.21)	0.04	(-0.02	0.10)		0.875
Limited cutaneous SSc	76	2	2.6	75	9	12.0	0.027	4.56	(1.02	20.41)	5.05	(1.05	24.20)	0.09	(0.01	0.18)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Depression (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	5	3.4	149	0	0.0	0.024	0.00				0.00						-0.03 (-0.06 -0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Diarrhoea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	45	30.4	149	113	75.8	<.001	2.49	(1.92	3.24)	7.18	(4.30	12.00)	0.45	(0.35	0.56)			
ATA status																			
Positive	89	27	30.3	89	64	71.9	<.001	2.37	(1.69	3.33)	5.88	(3.08	11.22)	0.42	(0.28	0.55)			0.319
Negative	59	18	30.5	60	49	81.7	<.001	2.68	(1.79	4.01)	10.15	(4.31	23.91)	0.51	(0.36	0.66)			
Gender																			
Male	37	12	32.4	30	25	83.3	<.001	2.57	(1.57	4.20)	10.42	(3.20	33.95)	0.51	(0.31	0.71)			0.511
Female	111	33	29.7	119	88	73.9	<.001	2.49	(1.83	3.38)	6.71	(3.77	11.95)	0.44	(0.33	0.56)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	36	32.7	113	83	73.5	<.001	2.24	(1.68	3.00)	5.69	(3.19	10.13)	0.41	(0.29	0.53)			0.111
>=65	38	9	23.7	36	30	83.3	<.001	3.52	(1.95	6.34)	16.11	(5.09	50.99)	0.60	(0.41	0.78)			
Race																			
White	78	24	30.8	89	65	73.0	<.001	2.37	(1.66	3.39)	6.09	(3.11	11.92)	0.42	(0.28	0.56)			0.675
Asian	62	19	30.6	53	43	81.1	<.001	2.65	(1.78	3.94)	9.73	(4.06	23.34)	0.50	(0.35	0.66)			
Black or African American	7	2	28.6	6	4	66.7	0.170	2.33	(0.64	8.57)	5.00	(0.47	52.96)	0.38	(-0.12	0.89)			
Region																			
Asia	59	19	32.2	52	42	80.8	<.001	2.51	(1.69	3.72)	8.84	(3.67	21.31)	0.49	(0.33	0.65)			0.192
Europe	68	21	30.9	76	54	71.1	<.001	2.30	(1.57	3.38)	5.49	(2.69	11.22)	0.40	(0.25	0.55)			
Canada and United States	16	4	25.0	12	12	100.0	<.001	4.00	(1.71	9.35)				0.75	(0.54	0.96)			
Rest of World	5	1	20.0	9	5	55.6	0.198	2.78	(0.44	17.63)	5.00	(0.39	64.39)	0.36	(-0.12	0.83)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	24	33.3	74	57	77.0	<.001	2.31	(1.63	3.28)	6.71	(3.23	13.92)	0.44	(0.29	0.58)			0.788
Limited cutaneous SSc	76	21	27.6	75	56	74.7	<.001	2.70	(1.84	3.98)	7.72	(3.74	15.92)	0.47	(0.33	0.61)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Drug-induced liver injury (DILI) (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	1	0.7	0.996	0.99	(0.06	15.73)	0.99	(0.06	16.03)	-0.00	(-0.02	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Gamma-glutamyltransferase increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	2	1.4	149	9	6.0	0.032	4.47	(0.98	20.34)	4.69	(1.00	22.10)	0.05	(0.00	0.09)		
Gender																		0.042
Male	37	1	2.7	30	0	0.0	0.364	0.00			0.00			-0.03	(-0.08	0.03)		
Female	111	1	0.9	119	9	7.6	0.013	8.39	(1.08	65.19)	9.00	(1.12	72.24)	0.07	(0.02	0.12)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Gastrointestinal perforation (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	0	0.0	149	2	1.3	0.157										0.01	(-0.01 0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	10	6.8	149	38	25.5	<.001	3.77	(1.95	7.29)	4.72	(2.25	9.90)	0.19	(0.11	0.27)		
ATA status																		
Positive	89	7	7.9	89	21	23.6	0.004	3.00	(1.34	6.70)	3.62	(1.45	9.02)	0.16	(0.05	0.26)		0.373
Negative	59	3	5.1	60	17	28.3	<.001	5.57	(1.72	18.02)	7.38	(2.03	26.81)	0.23	(0.11	0.36)		
Gender																		
Male	37	2	5.4	30	5	16.7	0.134	3.08	(0.64	14.78)	3.50	(0.63	19.51)	0.11	(-0.04	0.26)		0.722
Female	111	8	7.2	119	33	27.7	<.001	3.85	(1.86	7.97)	4.94	(2.17	11.26)	0.21	(0.11	0.30)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	9	8.2	113	23	20.4	0.010	2.49	(1.21	5.13)	2.87	(1.26	6.52)	0.12	(0.03	0.21)		0.033
>=65	38	1	2.6	36	15	41.7	<.001	15.83	(2.20	>99.99)	26.43	(3.26	>99.99)	0.39	(0.22	0.56)		
Race																		
White	78	5	6.4	89	16	18.0	0.024	2.80	(1.08	7.30)	3.20	(1.11	9.19)	0.12	(0.02	0.21)		0.466
Asian	62	5	8.1	53	21	39.6	<.001	4.91	(1.99	12.13)	7.48	(2.57	21.75)	0.32	(0.17	0.46)		
Black or African American	7	0	0.0	6	1	16.7	0.261							0.17	(-0.13	0.46)		
Region																		
Asia	59	5	8.5	52	21	40.4	<.001	4.77	(1.94	11.74)	7.32	(2.51	21.34)	0.32	(0.17	0.47)		<.001
Europe	68	2	2.9	76	16	21.1	0.001	7.16	(1.71	30.00)	8.80	(1.94	39.87)	0.18	(0.08	0.28)		
Canada and United States	16	1	6.3	12	1	8.3	0.832	1.33	(0.09	19.23)	1.36	(0.08	24.27)	0.02	(-0.18	0.22)		
Rest of World	5	2	40.0	9	0	0.0	0.040	0.00			0.00			-0.40	(-0.83	0.03)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	6	8.3	74	16	21.6	0.025	2.59	(1.08	6.26)	3.03	(1.11	8.27)	0.13	(0.02	0.25)		0.236
Limited cutaneous SSc	76	4	5.3	75	22	29.3	<.001	5.57	(2.02	15.40)	7.47	(2.43	22.97)	0.24	(0.13	0.36)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic enzyme increased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	7	4.7	149	24	16.1	0.001	3.41	(1.51	7.66)	3.87	(1.61	9.28)	0.11	(0.05	0.18)		
ATA status																		0.957
Positive	89	5	5.6	89	17	19.1	0.006	3.40	(1.31	8.82)	3.97	(1.39	11.29)	0.13	(0.04	0.23)		
Negative	59	2	3.4	60	7	11.7	0.088	3.44	(0.75	15.89)	3.76	(0.75	18.93)	0.08	(-0.01	0.18)		
Gender																		0.224
Male	37	2	5.4	30	2	6.7	0.828	1.23	(0.18	8.25)	1.25	(0.17	9.44)	0.01	(-0.10	0.13)		
Female	111	5	4.5	119	22	18.5	<.001	4.10	(1.61	10.46)	4.81	(1.75	13.19)	0.14	(0.06	0.22)		
Age (<65 / >=65)																		0.177
<65	110	6	5.5	113	15	13.3	0.046	2.43	(0.98	6.04)	2.65	(0.99	7.11)	0.08	(0.00	0.15)		
>=65	38	1	2.6	36	9	25.0	0.005	9.50	(1.27	71.26)	12.33	(1.47	>99.99)	0.22	(0.07	0.37)		
Race																		0.500
White	78	3	3.8	89	16	18.0	0.004	4.67	(1.41	15.44)	5.48	(1.53	19.60)	0.14	(0.05	0.23)		
Asian	62	4	6.5	53	7	13.2	0.219	2.05	(0.63	6.61)	2.21	(0.61	8.00)	0.07	(-0.04	0.18)		
Black or African American	7	0	0.0	6	1	16.7	0.261							0.17	(-0.13	0.46)		
Region																		0.015
Asia	59	4	6.8	52	7	13.5	0.240	1.99	(0.62	6.40)	2.14	(0.59	7.77)	0.07	(-0.05	0.18)		
Europe	68	1	1.5	76	16	21.1	<.001	14.32	(1.95	>99.99)	17.87	(2.30	>99.99)	0.20	(0.10	0.29)		
Canada and United States	16	1	6.3	12	1	8.3	0.832	1.33	(0.09	19.23)	1.36	(0.08	24.27)	0.02	(-0.18	0.22)		
Rest of World	5	1	20.0	9	0	0.0	0.164	0.00			0.00			-0.20	(-0.55	0.15)		
SSc subtype																		0.873
Diffuse cutaneous SSc	72	4	5.6	74	13	17.6	0.024	3.16	(1.08	9.24)	3.62	(1.12	11.71)	0.12	(0.02	0.22)		
Limited cutaneous SSc	76	3	3.9	75	11	14.7	0.023	3.72	(1.08	12.79)	4.18	(1.12	15.66)	0.11	(0.02	0.20)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	2	1.4	149	11	7.4	0.011	5.46	(1.23	24.22)	5.82	(1.27	26.73)	0.06	(0.01	0.11)		
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	2	6.7	0.111							0.07	(-0.02	0.16)		0.457
Female	111	2	1.8	119	9	7.6	0.041	4.20	(0.93	19.00)	4.46	(0.94	21.11)	0.06	(0.00	0.11)		
Race																		
White	78	1	1.3	89	1	1.1	0.925	0.88	(0.06	13.78)	0.88	(0.05	14.23)	-0.00	(-0.03	0.03)		0.071
Asian	62	1	1.6	53	10	18.9	0.002	11.70	(1.55	88.42)	14.19	(1.75	>99.99)	0.17	(0.06	0.28)		
Black or African American	7	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Region																		
Asia	59	1	1.7	52	10	19.2	0.002	11.35	(1.50	85.66)	13.81	(1.70	>99.99)	0.18	(0.06	0.29)		0.005
Europe	68	0	0.0	76	1	1.3	0.343							0.01	(-0.01	0.04)		
Canada and United States	16	0	0.0	12	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Rest of World	5	1	20.0	9	0	0.0	0.164	0.00			0.00			-0.20	(-0.55	0.15)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	2	2.8	74	1	1.4	0.544	0.49	(0.05	5.25)	0.48	(0.04	5.41)	-0.01	(-0.06	0.03)		0.004
Limited cutaneous SSc	76	0	0.0	75	10	13.3	<.001							0.13	(0.06	0.21)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hypertension (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	4	2.7	149	10	6.7	0.103	2.48	(0.80	7.74)	2.59	(0.79	8.45)	0.04	(-0.01	0.09)		
Gender																		
Male	37	1	2.7	30	1	3.3	0.880	1.23	(0.08	18.90)	1.24	(0.07	20.71)	0.01	(-0.08	0.09)		0.580
Female	111	3	2.7	119	9	7.6	0.098	2.80	(0.78	10.07)	2.95	(0.78	11.17)	0.05	(-0.01	0.10)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	3	2.7	113	7	6.2	0.211	2.27	(0.60	8.56)	2.36	(0.59	9.35)	0.03	(-0.02	0.09)		0.795
>=65	38	1	2.6	36	3	8.3	0.278	3.17	(0.35	29.06)	3.36	(0.33	33.93)	0.06	(-0.05	0.16)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	1	1.4	74	2	2.7	0.576	1.95	(0.18	20.99)	1.97	(0.17	22.24)	0.01	(-0.03	0.06)		0.784
Limited cutaneous SSc	76	3	3.9	75	8	10.7	0.112	2.70	(0.75	9.80)	2.91	(0.74	11.41)	0.07	(-0.02	0.15)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: MACE

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	4	2.7	149	1	0.7	0.174	0.25	(0.03	2.20)	0.24	(0.03	2.20)	-0.02	(-0.05	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Myocardial infarction (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	4	2.7	149	0	0.0	0.043	0.00				0.00						-0.03	(-0.05 -0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Nausea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	18	12.2	149	52	34.9	<.001	2.87	(1.77	4.66)	3.87	(2.13	7.03)	0.23	(0.13	0.32)		
ATA status																		0.500
Positive	89	11	12.4	89	28	31.5	0.002	2.55	(1.35	4.79)	3.25	(1.50	7.06)	0.19	(0.07	0.31)		
Negative	59	7	11.9	60	24	40.0	<.001	3.37	(1.57	7.22)	4.95	(1.93	12.72)	0.28	(0.13	0.43)		
Gender																		0.331
Male	37	4	10.8	30	6	20.0	0.294	1.85	(0.57	5.96)	2.06	(0.52	8.12)	0.09	(-0.08	0.27)		
Female	111	14	12.6	119	46	38.7	<.001	3.06	(1.79	5.26)	4.37	(2.23	8.54)	0.26	(0.15	0.37)		
Age (<65 / >=65)																		0.953
<65	110	14	12.7	113	41	36.3	<.001	2.85	(1.65	4.93)	3.90	(1.98	7.70)	0.24	(0.13	0.34)		
>=65	38	4	10.5	36	11	30.6	0.032	2.90	(1.02	8.29)	3.74	(1.07	13.13)	0.20	(0.02	0.38)		
Race																		0.982
White	78	12	15.4	89	37	41.6	<.001	2.70	(1.52	4.81)	3.91	(1.86	8.25)	0.26	(0.13	0.39)		
Asian	62	5	8.1	53	13	24.5	0.015	3.04	(1.16	7.98)	3.71	(1.22	11.22)	0.16	(0.03	0.30)		
Black or African American	7	1	14.3	6	2	33.3	0.416	2.33	(0.27	19.80)	3.00	(0.20	45.24)	0.19	(-0.27	0.65)		
Region																		0.873
Asia	59	5	8.5	52	12	23.1	0.033	2.72	(1.03	7.21)	3.24	(1.06	9.94)	0.15	(0.01	0.28)		
Europe	68	9	13.2	76	33	43.4	<.001	3.28	(1.69	6.35)	5.03	(2.18	11.60)	0.30	(0.16	0.44)		
Canada and United States	16	4	25.0	12	6	50.0	0.172	2.00	(0.72	5.55)	3.00	(0.61	14.86)	0.25	(-0.10	0.60)		
Rest of World	5	0	0.0	9	1	11.1	0.439							0.11	(-0.09	0.32)		
SSc subtype																		0.794
Diffuse cutaneous SSc	72	9	12.5	74	25	33.8	0.002	2.70	(1.36	5.38)	3.57	(1.53	8.34)	0.21	(0.08	0.34)		
Limited cutaneous SSc	76	9	11.8	75	27	36.0	<.001	3.04	(1.53	6.02)	4.19	(1.81	9.70)	0.24	(0.11	0.37)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Neutropenia (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	2	1.4	149	3	2.0	0.657	1.49	(0.25	8.79)	1.50	(0.25	9.11)	0.01	(-0.02	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Proteinuria (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	2	1.3	0.566	1.99	(0.18	21.67)	2.00	(0.18	22.30)	0.01	(-0.02	0.03)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Pruritus (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	4	2.7	149	5	3.4	0.743	1.24	(0.34	4.53)	1.25	(0.33	4.75)	0.01	(-0.03	0.05)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Pulmonary embolism (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01 (-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: QT prolongation (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	2	1.3	0.157											0.01	(-0.01 0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Rash (BICMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	5	3.4	149	7	4.7	0.564	1.39	(0.45	4.28)	1.41	(0.44	4.55)	0.01	(-0.03	0.06)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Renal failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318										0.01	(-0.01 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Stroke (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01 (-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	2	1.4	149	0	0.0	0.155	0.00				0.00						-0.01 (-0.03 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Stroke ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	2	1.4	149	0	0.0	0.155	0.00				0.00						-0.01 (-0.03 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Thrombocytopenia (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	2	1.3	0.157											0.01	(-0.01 0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Urinary tract infection (BICMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	22	14.9	149	20	13.4	0.721	0.90	(0.52	1.58)	0.89	(0.46	1.71)	-0.01	(-0.09	0.06)		
ATA status																		
Positive	89	13	14.6	89	12	13.5	0.829	0.92	(0.45	1.91)	0.91	(0.39	2.12)	-0.01	(-0.11	0.09)		0.925
Negative	59	9	15.3	60	8	13.3	0.765	0.87	(0.36	2.11)	0.85	(0.31	2.39)	-0.02	(-0.14	0.11)		
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	4	13.3	0.022							0.13	(0.01	0.25)		0.009
Female	111	22	19.8	119	16	13.4	0.193	0.68	(0.38	1.22)	0.63	(0.31	1.27)	-0.06	(-0.16	0.03)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	12	10.9	113	14	12.4	0.731	1.14	(0.55	2.34)	1.15	(0.51	2.62)	0.01	(-0.07	0.10)		0.309
>=65	38	10	26.3	36	6	16.7	0.314	0.63	(0.26	1.56)	0.56	(0.18	1.74)	-0.10	(-0.28	0.09)		
Race																		
White	78	18	23.1	89	15	16.9	0.314	0.73	(0.40	1.35)	0.68	(0.31	1.45)	-0.06	(-0.18	0.06)		0.589
Asian	62	3	4.8	53	4	7.5	0.545	1.56	(0.37	6.66)	1.61	(0.34	7.52)	0.03	(-0.06	0.12)		
Black or African American	7	1	14.3	6	1	16.7	0.906	1.17	(0.09	14.92)	1.20	(0.06	24.47)	0.02	(-0.37	0.42)		
Region																		
Asia	59	3	5.1	52	4	7.7	0.573	1.51	(0.35	6.45)	1.56	(0.33	7.30)	0.03	(-0.07	0.12)		0.607
Europe	68	16	23.5	76	14	18.4	0.451	0.78	(0.41	1.48)	0.73	(0.33	1.64)	-0.05	(-0.18	0.08)		
Canada and United States	16	3	18.8	12	1	8.3	0.436	0.44	(0.05	3.76)	0.39	(0.04	4.35)	-0.10	(-0.35	0.14)		
Rest of World	5	0	0.0	9	1	11.1	0.439							0.11	(-0.09	0.32)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	11	15.3	74	11	14.9	0.944	0.97	(0.45	2.10)	0.97	(0.39	2.40)	-0.00	(-0.12	0.11)		0.783
Limited cutaneous SSc	76	11	14.5	75	9	12.0	0.654	0.83	(0.36	1.88)	0.81	(0.31	2.07)	-0.02	(-0.13	0.08)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Venous thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	2	1.4	149	2	1.3	0.995	0.99	(0.14	6.96)	0.99	(0.14	7.15)	-0.00	(-0.03	0.03)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Vomiting (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	15	10.1	149	43	28.9	<.001	2.85	(1.66	4.90)	3.60	(1.90	6.83)	0.19	(0.10	0.27)		
ATA status																		0.941
Positive	89	9	10.1	89	26	29.2	0.001	2.89	(1.44	5.81)	3.67	(1.60	8.39)	0.19	(0.08	0.30)		
Negative	59	6	10.2	60	17	28.3	0.012	2.79	(1.18	6.57)	3.49	(1.27	9.63)	0.18	(0.04	0.32)		
Gender																		0.089
Male	37	5	13.5	30	5	16.7	0.719	1.23	(0.39	3.86)	1.28	(0.33	4.92)	0.03	(-0.14	0.20)		
Female	111	10	9.0	119	38	31.9	<.001	3.54	(1.86	6.77)	4.74	(2.23	10.09)	0.23	(0.13	0.33)		
Age (<65 / >=65)																		0.710
<65	110	12	10.9	113	36	31.9	<.001	2.92	(1.61	5.31)	3.82	(1.86	7.83)	0.21	(0.11	0.31)		
>=65	38	3	7.9	36	7	19.4	0.146	2.46	(0.69	8.80)	2.82	(0.67	11.88)	0.12	(-0.04	0.27)		
Race																		0.413
White	78	10	12.8	89	28	31.5	0.004	2.45	(1.27	4.72)	3.12	(1.40	6.95)	0.19	(0.06	0.31)		
Asian	62	5	8.1	53	12	22.6	0.028	2.81	(1.06	7.46)	3.34	(1.09	10.20)	0.15	(0.01	0.28)		
Black or African American	7	0	0.0	6	3	50.0	0.033							0.50	(0.10	0.90)		
Region																		0.964
Asia	59	5	8.5	52	12	23.1	0.033	2.72	(1.03	7.21)	3.24	(1.06	9.94)	0.15	(0.01	0.28)		
Europe	68	9	13.2	76	27	35.5	0.002	2.68	(1.36	5.30)	3.61	(1.55	8.40)	0.22	(0.09	0.36)		
Canada and United States	16	1	6.3	12	3	25.0	0.161	4.00	(0.47	33.86)	5.00	(0.45	55.63)	0.19	(-0.08	0.46)		
Rest of World	5	0	0.0	9	1	11.1	0.439							0.11	(-0.09	0.32)		
SSc subtype																		0.833
Diffuse cutaneous SSc	72	8	11.1	74	24	32.4	0.002	2.92	(1.40	6.07)	3.84	(1.59	9.27)	0.21	(0.08	0.34)		
Limited cutaneous SSc	76	7	9.2	75	19	25.3	0.009	2.75	(1.23	6.16)	3.34	(1.31	8.52)	0.16	(0.04	0.28)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Weight decreased (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	10	6.8	149	24	16.1	0.011	2.38	(1.18	4.81)	2.65	(1.22	5.76)	0.09	(0.02	0.17)			
ATA status																			0.831
Positive	89	5	5.6	89	13	14.6	0.047	2.60	(0.97	6.99)	2.87	(0.98	8.44)	0.09	(0.00	0.18)			
Negative	59	5	8.5	60	11	18.3	0.115	2.16	(0.80	5.85)	2.42	(0.79	7.47)	0.10	(-0.02	0.22)			
Gender																			0.061
Male	37	6	16.2	30	5	16.7	0.961	1.03	(0.35	3.04)	1.03	(0.28	3.79)	0.00	(-0.17	0.18)			
Female	111	4	3.6	119	19	16.0	0.002	4.43	(1.56	12.62)	5.08	(1.67	15.46)	0.12	(0.05	0.20)			
Age (<65 / >=65)																			0.142
<65	110	8	7.3	113	14	12.4	0.200	1.70	(0.74	3.90)	1.80	(0.72	4.49)	0.05	(-0.03	0.13)			
>=65	38	2	5.3	36	10	27.8	0.009	5.28	(1.24	22.46)	6.92	(1.40	34.28)	0.23	(0.06	0.39)			
Race																			0.523
White	78	7	9.0	89	15	16.9	0.133	1.88	(0.81	4.37)	2.06	(0.79	5.34)	0.08	(-0.02	0.18)			
Asian	62	2	3.2	53	8	15.1	0.024	4.68	(1.04	21.09)	5.33	(1.08	26.34)	0.12	(0.01	0.22)			
Black or African American	7	1	14.3	6	1	16.7	0.906	1.17	(0.09	14.92)	1.20	(0.06	24.47)	0.02	(-0.37	0.42)			
Region																			0.409
Asia	59	2	3.4	52	7	13.5	0.052	3.97	(0.86	18.28)	4.43	(0.88	22.39)	0.10	(-0.00	0.20)			
Europe	68	6	8.8	76	16	21.1	0.042	2.39	(0.99	5.75)	2.76	(1.01	7.51)	0.12	(0.01	0.24)			
Canada and United States	16	2	12.5	12	1	8.3	0.724	0.67	(0.07	6.52)	0.64	(0.05	7.96)	-0.04	(-0.27	0.18)			
Rest of World	5	0	0.0	9	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)			
SSc subtype																			0.398
Diffuse cutaneous SSc	72	6	8.3	74	11	14.9	0.219	1.78	(0.70	4.57)	1.92	(0.67	5.50)	0.07	(-0.04	0.17)			
Limited cutaneous SSc	76	4	5.3	75	13	17.3	0.019	3.29	(1.12	9.64)	3.77	(1.17	12.17)	0.12	(0.02	0.22)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	2	1.4	149	0	0.0	0.155	0.00				0.00				-0.01	(-0.03	0.01)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Bleeding (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	1	0.7	0.996	0.99	(0.06	15.73)	0.99	(0.06	16.03)	-0.00	(-0.02	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Cardiac failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	3	2.0	0.083											0.02	(-0.00 0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00				-0.01	(-0.02	0.01)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: DVT (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]						
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference									
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper							
Overall summary																							
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318																

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Diarrhoea (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00				-0.01	(-0.02	0.01)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Drug-induced liver injury (DILI) (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	1	0.7	0.996	0.99	(0.06	15.73)	0.99	(0.06	16.03)	-0.00	(-0.02	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	148	1	0.7	149	4	2.7	0.178	3.97	(0.45	35.13)	4.06	(0.45	36.72)	0.02	(-0.01	0.05)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hepatic failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	4	2.7	0.178	3.97	(0.45	35.13)	4.06	(0.45	36.72)	0.02	(-0.01	0.05)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Hypertension (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	148	1	0.7	149	1	0.7	0.996	0.99	(0.06	15.73)	0.99	(0.06	16.03)	-0.00	(-0.02	0.02)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: MACE

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	148	2	1.4	149	0	0.0	0.155	0.00				0.00				-0.01			(-0.03 0.01)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Myocardial infarction (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	2	1.4	149	0	0.0	0.155	0.00				0.00				-0.01	(-0.03	0.01)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Neutropenia (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318											0.01	(-0.01 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Pulmonary embolism (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Renal failure (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318										0.01	(-0.01	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Stroke (Group of MedDRA PTs)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Stroke haemorrhagic and ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	2	1.4	149	0	0.0	0.155	0.00				0.00				-0.01	(-0.03	0.01)	

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Stroke ischaemic (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	2	1.4	149	0	0.0	0.155	0.00				0.00						-0.01	(-0.03 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Urinary tract infection (BICMQ - broad)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]			
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	148	1	0.7	149	3	2.0	0.317	2.98	(0.31	28.32)	3.02	(0.31	29.38)	0.01	(-0.01	0.04)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Venous thromboembolism (SMQ - narrow)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	2	1.4	149	1	0.7	0.558	0.50	(0.05	5.42)	0.49	(0.04	5.50)	-0.01	(-0.03	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.5 Proportion of patients with serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Safety topic: Vomiting (Single MedDRA PT)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	1	0.7	149	0	0.0	0.315	0.00				0.00						-0.01	(-0.02 0.01)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Drug-induced liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	1	0.7	149	1	0.7	0.996	0.99	(0.06	15.73)	0.99	(0.06	16.03)	-0.00	(-0.02	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver disorder

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]													
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference							
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper					
Overall summary All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318												0.01	(-0.01	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]														
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference								
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper						
Overall summary All patients	148	0	0.0	149	2	1.3	0.157													0.01	(-0.01	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]										
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318									0.01	(-0.01	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Transaminases increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318											0.01	(-0.01 0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Drug-induced liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	1	0.7	149	1	0.7	0.996	0.99	(0.06	15.73)	0.99	(0.06	16.03)	-0.00	(-0.02	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver disorder

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318											0.01	(-0.01	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.7 Proportion of patients with serious adverse events of special interest as documented by the investigator by treatment, primary SOC and preferred term over the whole trial - by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
 Dictionary-Derived Term: Liver injury

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary All patients	148	0	0.0	149	1	0.7	0.318										0.01	(-0.01	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days. Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

UE nach SOC und PT

Statistisch signifikante Ergebnisse inkl. Subgruppenanalysen

Table 13.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	85	57.4	149	133	89.3	<.001	1.55	(1.34	1.80)	6.16	(3.34	11.37)	0.32	(0.22	0.41)		
ATA status																		0.436
Positive	89	46	51.7	89	76	85.4	<.001	1.65	(1.33	2.06)	5.46	(2.66	11.23)	0.34	(0.21	0.46)		
Negative	59	39	66.1	60	57	95.0	<.001	1.44	(1.19	1.74)	9.74	(2.71	35.04)	0.29	(0.16	0.42)		
Gender																		0.700
Male	37	21	56.8	30	26	86.7	0.008	1.53	(1.12	2.09)	4.95	(1.44	17.07)	0.30	(0.10	0.50)		
Female	111	64	57.7	119	107	89.9	<.001	1.56	(1.32	1.85)	6.55	(3.23	13.26)	0.32	(0.22	0.43)		
Age (<65 / >=65)																		0.810
<65	110	62	56.4	113	100	88.5	<.001	1.57	(1.31	1.87)	5.96	(2.99	11.87)	0.32	(0.21	0.43)		
>=65	38	23	60.5	36	33	91.7	0.002	1.51	(1.15	1.99)	7.17	(1.86	27.65)	0.31	(0.13	0.49)		
Race																		0.404
White	78	46	59.0	89	77	86.5	<.001	1.47	(1.20	1.80)	4.46	(2.09	9.52)	0.28	(0.15	0.41)		
Asian	62	34	54.8	53	49	92.5	<.001	1.69	(1.33	2.14)	10.09	(3.24	31.40)	0.38	(0.23	0.52)		
Black or African American	7	5	71.4	6	6	100.0	0.155	1.40	(0.88	2.24)				0.29	(-0.05	0.62)		
Region																		0.651
Asia	59	34	57.6	52	48	92.3	<.001	1.60	(1.27	2.02)	8.82	(2.81	27.68)	0.35	(0.20	0.49)		
Europe	68	38	55.9	76	67	88.2	<.001	1.58	(1.26	1.98)	5.88	(2.53	13.68)	0.32	(0.18	0.46)		
Canada and United States	16	11	68.8	12	12	100.0	0.033	1.45	(1.05	2.02)				0.31	(0.09	0.54)		
Rest of World	5	2	40.0	9	6	66.7	0.334	1.67	(0.52	5.36)	3.00	(0.31	28.84)	0.27	(-0.26	0.80)		
SSc subtype																		0.332
Diffuse cutaneous SSc	72	39	54.2	74	63	85.1	<.001	1.57	(1.25	1.98)	4.85	(2.20	10.68)	0.31	(0.17	0.45)		
Limited cutaneous SSc	76	46	60.5	75	70	93.3	<.001	1.54	(1.27	1.87)	9.13	(3.30	25.25)	0.33	(0.20	0.45)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	5	3.4	149	15	10.1	0.021	2.98	(1.11	7.99)	3.20	(1.13	9.05)	0.07	(0.01	0.12)		
ATA status																		
Positive	89	3	3.4	89	6	6.7	0.305	2.00	(0.52	7.75)	2.07	(0.50	8.56)	0.03	(-0.03	0.10)		0.408
Negative	59	2	3.4	60	9	15.0	0.029	4.43	(1.00	19.62)	5.03	(1.04	24.37)	0.12	(0.01	0.22)		
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	4	13.3	0.022							0.13	(0.01	0.25)		0.136
Female	111	5	4.5	119	11	9.2	0.158	2.05	(0.74	5.72)	2.16	(0.73	6.43)	0.05	(-0.02	0.11)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	5	4.5	113	9	8.0	0.293	1.75	(0.61	5.06)	1.82	(0.59	5.61)	0.03	(-0.03	0.10)		0.070
>=65	38	0	0.0	36	6	16.7	0.009							0.17	(0.04	0.29)		
Race																		
White	78	3	3.8	89	3	3.4	0.869	0.88	(0.18	4.22)	0.87	(0.17	4.45)	-0.00	(-0.06	0.05)		0.032
Asian	62	2	3.2	53	12	22.6	0.002	7.02	(1.64	29.96)	8.78	(1.87	41.32)	0.19	(0.07	0.32)		
Black or African American	7	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Region																		
Asia	59	2	3.4	52	12	23.1	0.002	6.81	(1.60	29.02)	8.55	(1.81	40.31)	0.20	(0.07	0.32)		0.017
Europe	68	2	2.9	76	3	3.9	0.742	1.34	(0.23	7.79)	1.36	(0.22	8.37)	0.01	(-0.05	0.07)		
Canada and United States	16	0	0.0	12	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Rest of World	5	1	20.0	9	0	0.0	0.164	0.00			0.00			-0.20	(-0.55	0.15)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	4	5.6	74	4	5.4	0.968	0.97	(0.25	3.74)	0.97	(0.23	4.04)	-0.00	(-0.08	0.07)		0.026
Limited cutaneous SSc	76	1	1.3	75	11	14.7	0.002	11.15	(1.48	84.20)	12.89	(1.62	>99.99)	0.13	(0.05	0.22)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	32	21.6	149	58	38.9	0.001	1.80	(1.25	2.60)	2.31	(1.39	3.85)	0.17	(0.07	0.28)		
ATA status																		0.107
Positive	89	15	16.9	89	36	40.4	<.001	2.40	(1.42	4.06)	3.35	(1.67	6.73)	0.24	(0.11	0.36)		
Negative	59	17	28.8	60	22	36.7	0.361	1.27	(0.76	2.14)	1.43	(0.66	3.09)	0.08	(-0.09	0.25)		
Gender																		0.035
Male	37	13	35.1	30	10	33.3	0.877	0.95	(0.49	1.85)	0.92	(0.33	2.55)	-0.02	(-0.25	0.21)		
Female	111	19	17.1	119	48	40.3	<.001	2.36	(1.48	3.75)	3.27	(1.77	6.05)	0.23	(0.12	0.34)		
Age (<65 / >=65)																		0.096
<65	110	25	22.7	113	39	34.5	0.052	1.52	(0.99	2.33)	1.79	(0.99	3.24)	0.12	(0.00	0.24)		
>=65	38	7	18.4	36	19	52.8	0.002	2.87	(1.37	5.99)	4.95	(1.73	14.13)	0.34	(0.14	0.55)		
Race																		0.732
White	78	20	25.6	89	37	41.6	0.030	1.62	(1.03	2.55)	2.06	(1.07	3.99)	0.16	(0.02	0.30)		
Asian	62	11	17.7	53	18	34.0	0.046	1.91	(0.99	3.68)	2.38	(1.00	5.66)	0.16	(0.00	0.32)		
Black or African American	7	1	14.3	6	3	50.0	0.164	3.50	(0.48	25.43)	6.00	(0.42	85.25)	0.36	(-0.12	0.83)		
Region																		0.102
Asia	59	11	18.6	52	17	32.7	0.089	1.75	(0.91	3.39)	2.12	(0.88	5.08)	0.14	(-0.02	0.30)		
Europe	68	14	20.6	76	36	47.4	<.001	2.30	(1.36	3.88)	3.47	(1.66	7.28)	0.27	(0.12	0.42)		
Canada and United States	16	5	31.3	12	4	33.3	0.907	1.07	(0.36	3.14)	1.10	(0.22	5.45)	0.02	(-0.33	0.37)		
Rest of World	5	2	40.0	9	1	11.1	0.207	0.28	(0.03	2.35)	0.19	(0.01	2.91)	-0.29	(-0.76	0.19)		
SSc subtype																		1.000
Diffuse cutaneous SSc	72	15	20.8	74	28	37.8	0.024	1.82	(1.06	3.11)	2.31	(1.11	4.84)	0.17	(0.03	0.31)		
Limited cutaneous SSc	76	17	22.4	75	30	40.0	0.019	1.79	(1.08	2.95)	2.31	(1.14	4.71)	0.18	(0.03	0.32)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	7	4.7	149	25	16.8	<.001	3.55	(1.58	7.95)	4.06	(1.70	9.71)	0.12	(0.05	0.19)		
ATA status																		
Positive	89	3	3.4	89	15	16.9	0.003	5.00	(1.50	16.67)	5.81	(1.62	20.86)	0.13	(0.05	0.22)		0.403
Negative	59	4	6.8	60	10	16.7	0.094	2.46	(0.82	7.40)	2.75	(0.81	9.33)	0.10	(-0.02	0.21)		
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	5	16.7	0.010							0.17	(0.03	0.30)		0.140
Female	111	7	6.3	119	20	16.8	0.013	2.67	(1.17	6.06)	3.00	(1.22	7.41)	0.11	(0.02	0.19)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	3	2.7	113	16	14.2	0.002	5.19	(1.56	17.32)	5.88	(1.66	20.81)	0.11	(0.04	0.19)		0.421
>=65	38	4	10.5	36	9	25.0	0.102	2.38	(0.80	7.04)	2.83	(0.79	10.21)	0.14	(-0.03	0.32)		
Race																		
White	78	4	5.1	89	12	13.5	0.067	2.63	(0.88	7.82)	2.88	(0.89	9.34)	0.08	(-0.00	0.17)		0.374
Asian	62	3	4.8	53	13	24.5	0.002	5.07	(1.53	16.84)	6.39	(1.71	23.88)	0.20	(0.07	0.32)		
Black or African American	7	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Region																		
Asia	59	3	5.1	52	12	23.1	0.006	4.54	(1.35	15.20)	5.60	(1.48	21.14)	0.18	(0.05	0.31)		0.048
Europe	68	3	4.4	76	11	14.5	0.042	3.28	(0.96	11.27)	3.67	(0.98	13.75)	0.10	(0.01	0.19)		
Canada and United States	16	0	0.0	12	2	16.7	0.090							0.17	(-0.04	0.38)		
Rest of World	5	1	20.0	9	0	0.0	0.164	0.00			0.00			-0.20	(-0.55	0.15)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	3	4.2	74	11	14.9	0.028	3.57	(1.04	12.26)	4.02	(1.07	15.06)	0.11	(0.01	0.20)		0.975
Limited cutaneous SSc	76	4	5.3	75	14	18.7	0.011	3.55	(1.22	10.28)	4.13	(1.29	13.21)	0.13	(0.03	0.24)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

tlf\r313-prop-saf.sas 23JUL2020

Table 13.2.8 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Vascular disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	11	7.4	149	25	16.8	0.014	2.26	(1.15	4.42)	2.51	(1.19	5.31)	0.09	(0.02	0.17)		
ATA status																		0.635
Positive	89	8	9.0	89	16	18.0	0.079	2.00	(0.90	4.43)	2.22	(0.90	5.49)	0.09	(-0.01	0.19)		
Negative	59	3	5.1	60	9	15.0	0.073	2.95	(0.84	10.36)	3.29	(0.84	12.84)	0.10	(-0.01	0.21)		
Gender																		0.637
Male	37	3	8.1	30	7	23.3	0.082	2.88	(0.81	10.18)	3.45	(0.81	14.74)	0.15	(-0.02	0.33)		
Female	111	8	7.2	119	18	15.1	0.058	2.10	(0.95	4.63)	2.29	(0.95	5.51)	0.08	(-0.00	0.16)		
Age (<65 / >=65)																		0.647
<65	110	8	7.3	113	17	15.0	0.066	2.07	(0.93	4.60)	2.26	(0.93	5.47)	0.08	(-0.00	0.16)		
>=65	38	3	7.9	36	8	22.2	0.083	2.81	(0.81	9.79)	3.33	(0.81	13.75)	0.14	(-0.02	0.30)		
Race																		0.131
White	78	10	12.8	89	16	18.0	0.359	1.40	(0.68	2.91)	1.49	(0.63	3.51)	0.05	(-0.06	0.16)		
Asian	62	1	1.6	53	8	15.1	0.007	9.36	(1.21	72.42)	10.84	(1.31	89.83)	0.13	(-0.03	0.24)		
Black or African American	7	0	0.0	6	1	16.7	0.261							0.17	(-0.13	0.46)		
Region																		0.127
Asia	59	1	1.7	52	8	15.4	0.008	9.08	(1.17	70.17)	10.55	(1.27	87.46)	0.14	(0.03	0.24)		
Europe	68	10	14.7	76	15	19.7	0.426	1.34	(0.65	2.79)	1.43	(0.59	3.43)	0.05	(-0.07	0.17)		
Canada and United States	16	0	0.0	12	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Rest of World	5	0	0.0	9	2	22.2	0.255							0.22	(-0.05	0.49)		
SSc subtype																		0.378
Diffuse cutaneous SSc	72	3	4.2	74	11	14.9	0.028	3.57	(1.04	12.26)	4.02	(1.07	15.06)	0.11	(0.01	0.20)		
Limited cutaneous SSc	76	8	10.5	75	14	18.7	0.156	1.77	(0.79	3.98)	1.95	(0.77	4.97)	0.08	(-0.03	0.19)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only SOCs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.2.9 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Overall effect not statistically significant - reporting requirements for subgroup analyses not met.

Table 13.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	45	30.4	149	113	75.8	<.001	2.49	(1.92	3.24)	7.18	(4.30	12.00)	0.45	(0.35	0.56)			
ATA status																			0.319
Positive	89	27	30.3	89	64	71.9	<.001	2.37	(1.69	3.33)	5.88	(3.08	11.22)	0.42	(0.28	0.55)			
Negative	59	18	30.5	60	49	81.7	<.001	2.68	(1.79	4.01)	10.15	(4.31	23.91)	0.51	(0.36	0.66)			
Gender																			0.511
Male	37	12	32.4	30	25	83.3	<.001	2.57	(1.57	4.20)	10.42	(3.20	33.95)	0.51	(0.31	0.71)			
Female	111	33	29.7	119	88	73.9	<.001	2.49	(1.83	3.38)	6.71	(3.77	11.95)	0.44	(0.33	0.56)			
Age (<65 / >=65)																			0.111
<65	110	36	32.7	113	83	73.5	<.001	2.24	(1.68	3.00)	5.69	(3.19	10.13)	0.41	(0.29	0.53)			
>=65	38	9	23.7	36	30	83.3	<.001	3.52	(1.95	6.34)	16.11	(5.09	50.99)	0.60	(0.41	0.78)			
Race																			0.675
White	78	24	30.8	89	65	73.0	<.001	2.37	(1.66	3.39)	6.09	(3.11	11.92)	0.42	(0.28	0.56)			
Asian	62	19	30.6	53	43	81.1	<.001	2.65	(1.78	3.94)	9.73	(4.06	23.34)	0.50	(0.35	0.66)			
Black or African American	7	2	28.6	6	4	66.7	0.170	2.33	(0.64	8.57)	5.00	(0.47	52.96)	0.38	(-0.12	0.89)			
Region																			0.192
Asia	59	19	32.2	52	42	80.8	<.001	2.51	(1.69	3.72)	8.84	(3.67	21.31)	0.49	(0.33	0.65)			
Europe	68	21	30.9	76	54	71.1	<.001	2.30	(1.57	3.38)	5.49	(2.69	11.22)	0.40	(0.25	0.55)			
Canada and United States	16	4	25.0	12	12	100.0	<.001	4.00	(1.71	9.35)				0.75	(0.54	0.96)			
Rest of World	5	1	20.0	9	5	55.6	0.198	2.78	(0.44	17.63)	5.00	(0.39	64.39)	0.36	(-0.12	0.83)			
SSc subtype																			0.788
Diffuse cutaneous SSc	72	24	33.3	74	57	77.0	<.001	2.31	(1.63	3.28)	6.71	(3.23	13.92)	0.44	(0.29	0.58)			
Limited cutaneous SSc	76	21	27.6	75	56	74.7	<.001	2.70	(1.84	3.98)	7.72	(3.74	15.92)	0.47	(0.33	0.61)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	18	12.2	149	52	34.9	<.001	2.87	(1.77	4.66)	3.87	(2.13	7.03)	0.23	(0.13	0.32)		
ATA status																		0.500
Positive	89	11	12.4	89	28	31.5	0.002	2.55	(1.35	4.79)	3.25	(1.50	7.06)	0.19	(0.07	0.31)		
Negative	59	7	11.9	60	24	40.0	<.001	3.37	(1.57	7.22)	4.95	(1.93	12.72)	0.28	(0.13	0.43)		
Gender																		0.331
Male	37	4	10.8	30	6	20.0	0.294	1.85	(0.57	5.96)	2.06	(0.52	8.12)	0.09	(-0.08	0.27)		
Female	111	14	12.6	119	46	38.7	<.001	3.06	(1.79	5.26)	4.37	(2.23	8.54)	0.26	(0.15	0.37)		
Age (<65 / >=65)																		0.953
<65	110	14	12.7	113	41	36.3	<.001	2.85	(1.65	4.93)	3.90	(1.98	7.70)	0.24	(0.13	0.34)		
>=65	38	4	10.5	36	11	30.6	0.032	2.90	(1.02	8.29)	3.74	(1.07	13.13)	0.20	(0.02	0.38)		
Race																		0.982
White	78	12	15.4	89	37	41.6	<.001	2.70	(1.52	4.81)	3.91	(1.86	8.25)	0.26	(0.13	0.39)		
Asian	62	5	8.1	53	13	24.5	0.015	3.04	(1.16	7.98)	3.71	(1.22	11.22)	0.16	(0.03	0.30)		
Black or African American	7	1	14.3	6	2	33.3	0.416	2.33	(0.27	19.80)	3.00	(0.20	45.24)	0.19	(-0.27	0.65)		
Region																		0.873
Asia	59	5	8.5	52	12	23.1	0.033	2.72	(1.03	7.21)	3.24	(1.06	9.94)	0.15	(0.01	0.28)		
Europe	68	9	13.2	76	33	43.4	<.001	3.28	(1.69	6.35)	5.03	(2.18	11.60)	0.30	(0.16	0.44)		
Canada and United States	16	4	25.0	12	6	50.0	0.172	2.00	(0.72	5.55)	3.00	(0.61	14.86)	0.25	(-0.10	0.60)		
Rest of World	5	0	0.0	9	1	11.1	0.439							0.11	(-0.09	0.32)		
SSc subtype																		0.794
Diffuse cutaneous SSc	72	9	12.5	74	25	33.8	0.002	2.70	(1.36	5.38)	3.57	(1.53	8.34)	0.21	(0.08	0.34)		
Limited cutaneous SSc	76	9	11.8	75	27	36.0	<.001	3.04	(1.53	6.02)	4.19	(1.81	9.70)	0.24	(0.11	0.37)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	15	10.1	149	43	28.9	<.001	2.85	(1.66	4.90)	3.60	(1.90	6.83)	0.19	(0.10	0.27)		
ATA status																		0.941
Positive	89	9	10.1	89	26	29.2	0.001	2.89	(1.44	5.81)	3.67	(1.60	8.39)	0.19	(0.08	0.30)		
Negative	59	6	10.2	60	17	28.3	0.012	2.79	(1.18	6.57)	3.49	(1.27	9.63)	0.18	(0.04	0.32)		
Gender																		0.089
Male	37	5	13.5	30	5	16.7	0.719	1.23	(0.39	3.86)	1.28	(0.33	4.92)	0.03	(-0.14	0.20)		
Female	111	10	9.0	119	38	31.9	<.001	3.54	(1.86	6.77)	4.74	(2.23	10.09)	0.23	(0.13	0.33)		
Age (<65 / >=65)																		0.710
<65	110	12	10.9	113	36	31.9	<.001	2.92	(1.61	5.31)	3.82	(1.86	7.83)	0.21	(0.11	0.31)		
>=65	38	3	7.9	36	7	19.4	0.146	2.46	(0.69	8.80)	2.82	(0.67	11.88)	0.12	(-0.04	0.27)		
Race																		0.413
White	78	10	12.8	89	28	31.5	0.004	2.45	(1.27	4.72)	3.12	(1.40	6.95)	0.19	(0.06	0.31)		
Asian	62	5	8.1	53	12	22.6	0.028	2.81	(1.06	7.46)	3.34	(1.09	10.20)	0.15	(0.01	0.28)		
Black or African American	7	0	0.0	6	3	50.0	0.033							0.50	(0.10	0.90)		
Region																		0.964
Asia	59	5	8.5	52	12	23.1	0.033	2.72	(1.03	7.21)	3.24	(1.06	9.94)	0.15	(0.01	0.28)		
Europe	68	9	13.2	76	27	35.5	0.002	2.68	(1.36	5.30)	3.61	(1.55	8.40)	0.22	(0.09	0.36)		
Canada and United States	16	1	6.3	12	3	25.0	0.161	4.00	(0.47	33.86)	5.00	(0.45	55.63)	0.19	(-0.08	0.46)		
Rest of World	5	0	0.0	9	1	11.1	0.439							0.11	(-0.09	0.32)		
SSc subtype																		0.833
Diffuse cutaneous SSc	72	8	11.1	74	24	32.4	0.002	2.92	(1.40	6.07)	3.84	(1.59	9.27)	0.21	(0.08	0.34)		
Limited cutaneous SSc	76	7	9.2	75	19	25.3	0.009	2.75	(1.23	6.16)	3.34	(1.31	8.52)	0.16	(0.04	0.28)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Influenza

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	2	1.4	149	10	6.7	0.019	4.97	(1.11	22.28)	5.25	(1.13	24.40)	0.05	(0.01	0.10)		
Age (<65 / >=65)																		0.473
<65	110	2	1.8	113	8	7.1	0.058	3.89	(0.85	17.93)	4.11	(0.85	19.83)	0.05	(-0.00	0.11)		
>=65	38	0	0.0	36	2	5.6	0.141							0.06	(-0.02	0.13)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	1	0.7	149	15	10.1	<.001	14.90	(1.99	>99.99)	16.46	(2.14	>99.99)	0.09	(0.04	0.14)		
ATA status																		0.634
Positive	89	1	1.1	89	12	13.5	0.002	12.00	(1.59	90.34)	13.71	(1.74	>99.99)	0.12	(0.05	0.20)		
Negative	59	0	0.0	60	3	5.0	0.082							0.05	(-0.01	0.11)		
Gender																		0.769
Male	37	0	0.0	30	1	3.3	0.263							0.03	(-0.03	0.10)		
Female	111	1	0.9	119	14	11.8	<.001	13.06	(1.75	97.68)	14.67	(1.90	>99.99)	0.11	(0.05	0.17)		
Age (<65 / >=65)																		0.394
<65	110	1	0.9	113	9	8.0	0.011	8.76	(1.13	68.00)	9.43	(1.17	75.76)	0.07	(0.02	0.12)		
>=65	38	0	0.0	36	6	16.7	0.009							0.17	(0.04	0.29)		
Race																		0.801
White	78	1	1.3	89	11	12.4	0.006	9.64	(1.27	72.99)	10.86	(1.37	86.16)	0.11	(0.04	0.18)		
Asian	62	0	0.0	53	3	5.7	0.058							0.06	(-0.01	0.12)		
Black or African American	7	0	0.0	6	1	16.7	0.261							0.17	(-0.13	0.46)		
Region																		0.051
Asia	59	0	0.0	52	3	5.8	0.061							0.06	(-0.01	0.12)		
Europe	68	0	0.0	76	11	14.5	0.001							0.14	(0.07	0.22)		
Canada and United States	16	1	6.3	12	1	8.3	0.832	1.33	(0.09	19.23)	1.36	(0.08	24.27)	0.02	(-0.18	0.22)		
Rest of World	5	0	0.0	9	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	0	0.0	149	12	8.1	<.001							0.08	(0.04	0.12)		
Gender																		
Male	37	0	0.0	30	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)		
Female	111	0	0.0	119	12	10.1	<.001							0.10	(0.05	0.15)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	10	6.8	149	24	16.1	0.011	2.38	(1.18	4.81)	2.65	(1.22	5.76)	0.09	(0.02	0.17)			
ATA status																			0.831
Positive	89	5	5.6	89	13	14.6	0.047	2.60	(0.97	6.99)	2.87	(0.98	8.44)	0.09	(0.00	0.18)			
Negative	59	5	8.5	60	11	18.3	0.115	2.16	(0.80	5.85)	2.42	(0.79	7.47)	0.10	(-0.02	0.22)			
Gender																			0.061
Male	37	6	16.2	30	5	16.7	0.961	1.03	(0.35	3.04)	1.03	(0.28	3.79)	0.00	(-0.17	0.18)			
Female	111	4	3.6	119	19	16.0	0.002	4.43	(1.56	12.62)	5.08	(1.67	15.46)	0.12	(0.05	0.20)			
Age (<65 / >=65)																			0.142
<65	110	8	7.3	113	14	12.4	0.200	1.70	(0.74	3.90)	1.80	(0.72	4.49)	0.05	(-0.03	0.13)			
>=65	38	2	5.3	36	10	27.8	0.009	5.28	(1.24	22.46)	6.92	(1.40	34.28)	0.23	(0.06	0.39)			
Race																			0.523
White	78	7	9.0	89	15	16.9	0.133	1.88	(0.81	4.37)	2.06	(0.79	5.34)	0.08	(-0.02	0.18)			
Asian	62	2	3.2	53	8	15.1	0.024	4.68	(1.04	21.09)	5.33	(1.08	26.34)	0.12	(0.01	0.22)			
Black or African American	7	1	14.3	6	1	16.7	0.906	1.17	(0.09	14.92)	1.20	(0.06	24.47)	0.02	(-0.37	0.42)			
Region																			0.409
Asia	59	2	3.4	52	7	13.5	0.052	3.97	(0.86	18.28)	4.43	(0.88	22.39)	0.10	(-0.00	0.20)			
Europe	68	6	8.8	76	16	21.1	0.042	2.39	(0.99	5.75)	2.76	(1.01	7.51)	0.12	(0.01	0.24)			
Canada and United States	16	2	12.5	12	1	8.3	0.724	0.67	(0.07	6.52)	0.64	(0.05	7.96)	-0.04	(-0.27	0.18)			
Rest of World	5	0	0.0	9	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)			
SSc subtype																			0.398
Diffuse cutaneous SSc	72	6	8.3	74	11	14.9	0.219	1.78	(0.70	4.57)	1.92	(0.67	5.50)	0.07	(-0.04	0.17)			
Limited cutaneous SSc	76	4	5.3	75	13	17.3	0.019	3.29	(1.12	9.64)	3.77	(1.17	12.17)	0.12	(0.02	0.22)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.2.10 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	3	2.0	149	13	8.7	0.011	4.30	(1.25	14.79)	4.62	(1.29	16.57)	0.07	(0.02	0.12)		
ATA status																		0.138
Positive	89	0	0.0	89	6	6.7	0.013							0.07	(0.02	0.12)		
Negative	59	3	5.1	60	7	11.7	0.196	2.29	(0.62	8.45)	2.47	(0.61	10.03)	0.07	(-0.03	0.16)		
Gender																		0.291
Male	37	0	0.0	30	3	10.0	0.049							0.10	(-0.01	0.21)		
Female	111	3	2.7	119	10	8.4	0.061	3.11	(0.88	11.01)	3.30	(0.88	12.33)	0.06	(-0.00	0.12)		
SSc subtype																		0.875
Diffuse cutaneous SSc	72	1	1.4	74	4	5.4	0.182	3.89	(0.45	33.99)	4.06	(0.44	37.21)	0.04	(-0.02	0.10)		
Limited cutaneous SSc	76	2	2.6	75	9	12.0	0.027	4.56	(1.02	20.41)	5.05	(1.05	24.20)	0.09	(0.01	0.18)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Only PTs with a statistically significant effect in the total non-MMF population are presented.

Table 13.2.11 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and PT and by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

No data satisfying the report criteria

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

Präspezifizierte UE inkl. Subgruppenanalysen

AE nach CTCAE-Schweregrad

Ausschließlich das AE Diarrhö wurde nach CTCAE-Schweregrad erfasst

Table 13.2.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade >= 3 over the whole trial by subgroup Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]				
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference							
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper					
Overall summary																					
All patients	148	4	2.7	149	18	12.1	0.002	4.47	(1.55 12.89)	4.95	(1.63 14.99)	0.09	(0.04 0.15)								
ATA status																					
Positive	89	3	3.4	89	9	10.1	0.073	3.00	(0.84 10.72)	3.23	(0.84 12.34)	0.07	(-0.01 0.14)								0.350
Negative	59	1	1.7	60	9	15.0	0.009	8.85	(1.16 67.69)	10.24	(1.25 83.58)	0.13	(0.04 0.23)								
Gender																					
Male	37	1	2.7	30	3	10.0	0.210	3.70	(0.41 33.77)	4.00	(0.39 40.60)	0.07	(-0.05 0.19)								0.846
Female	111	3	2.7	119	15	12.6	0.005	4.66	(1.39 15.68)	5.19	(1.46 18.46)	0.10	(0.03 0.17)								
Age (<65 / >=65)																					
<65	110	3	2.7	113	13	11.5	0.011	4.22	(1.24 14.40)	4.64	(1.28 16.75)	0.09	(0.02 0.15)								0.846
>=65	38	1	2.6	36	5	13.9	0.076	5.28	(0.65 43.02)	5.97	(0.66 53.83)	0.11	(-0.01 0.24)								
Race																					
White	78	3	3.8	89	11	12.4	0.048	3.21	(0.93 11.10)	3.53	(0.95 13.14)	0.09	(0.00 0.17)								0.706
Asian	62	1	1.6	53	6	11.3	0.030	7.02	(0.87 56.46)	7.79	(0.91 66.91)	0.10	(0.01 0.19)								
Black or African American	7	0	0.0	6	1	16.7	0.261					0.17	(-0.13 0.46)								
Region																					
Asia	59	1	1.7	52	6	11.5	0.033	6.81	(0.85 54.71)	7.57	(0.88 65.08)	0.10	(0.01 0.19)								0.427
Europe	68	3	4.4	76	7	9.2	0.258	2.09	(0.56 7.76)	2.20	(0.55 8.86)	0.05	(-0.03 0.13)								
Canada and United States	16	0	0.0	12	3	25.0	0.034					0.25	(0.01 0.49)								
Rest of World	5	0	0.0	9	2	22.2	0.255					0.22	(-0.05 0.49)								
SSc subtype																					
Diffuse cutaneous SSc	72	3	4.2	74	11	14.9	0.028	3.57	(1.04 12.26)	4.02	(1.07 15.06)	0.11	(0.01 0.20)								0.604
Limited cutaneous SSc	76	1	1.3	75	7	9.3	0.028	7.09	(0.89 56.26)	7.72	(0.93 64.38)	0.08	(0.01 0.15)								

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and >=3.

A missing CTCAE-Grade is considered as CTCAE-Grade=>3.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Table 13.2.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 over the whole trial by subgroup Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	41	27.7	149	95	63.8	<.001	2.30	(1.73	3.07)	4.59	(2.81	7.50)	0.36	(0.25	0.47)			
ATA status																			
Positive	89	24	27.0	89	55	61.8	<.001	2.29	(1.57	3.35)	4.38	(2.32	8.26)	0.35	(0.21	0.49)			0.814
Negative	59	17	28.8	60	40	66.7	<.001	2.31	(1.49	3.59)	4.94	(2.27	10.76)	0.38	(0.21	0.54)			
Gender																			
Male	37	11	29.7	30	22	73.3	<.001	2.47	(1.44	4.23)	6.50	(2.22	19.01)	0.44	(0.22	0.65)			0.499
Female	111	30	27.0	119	73	61.3	<.001	2.27	(1.62	3.18)	4.28	(2.45	7.49)	0.34	(0.22	0.46)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	33	30.0	113	70	61.9	<.001	2.06	(1.50	2.84)	3.80	(2.18	6.63)	0.32	(0.20	0.44)			0.182
>=65	38	8	21.1	36	25	69.4	<.001	3.30	(1.72	6.34)	8.52	(2.97	24.45)	0.48	(0.29	0.68)			
Race																			
White	78	21	26.9	89	54	60.7	<.001	2.25	(1.51	3.37)	4.19	(2.17	8.08)	0.34	(0.20	0.48)			0.739
Asian	62	18	29.0	53	37	69.8	<.001	2.40	(1.57	3.69)	5.65	(2.53	12.62)	0.41	(0.24	0.58)			
Black or African American	7	2	28.6	6	3	50.0	0.429	1.75	(0.42	7.23)	2.50	(0.25	24.72)	0.21	(-0.31	0.74)			
Region																			
Asia	59	18	30.5	52	36	69.2	<.001	2.27	(1.48	3.47)	5.12	(2.28	11.50)	0.39	(0.22	0.56)			0.796
Europe	68	18	26.5	76	47	61.8	<.001	2.34	(1.51	3.60)	4.50	(2.21	9.16)	0.35	(0.20	0.51)			
Canada and United States	16	4	25.0	12	9	75.0	0.009	3.00	(1.21	7.45)	9.00	(1.60	50.69)	0.50	(0.18	0.82)			
Rest of World	5	1	20.0	9	3	33.3	0.597	1.67	(0.23	12.09)	2.00	(0.15	26.73)	0.13	(-0.33	0.60)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	21	29.2	74	46	62.2	<.001	2.13	(1.43	3.18)	3.99	(2.00	7.97)	0.33	(0.18	0.48)			0.577
Limited cutaneous SSc	76	20	26.3	75	49	65.3	<.001	2.48	(1.65	3.74)	5.28	(2.63	10.60)	0.39	(0.24	0.54)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds ratio, based on the Breslow-Day test.

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Each patient is considered only once with the worst grade for the analysis of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade <3 and >=3.

A missing CTCAE-Grade is considered as CTCAE-Grade>=3.

Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)

Table 13.2.14 Frequency [N, %] of patients with adverse events leading to premature treatment discontinuation over the whole trial by treatment, primary system organ class and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nint 150bid	
	N	%	N	%
Number of patients	148	100.0	149	100.0
Number of patients with at least one adverse event leading to premature treatment discontinuation	18	12.2	33	22.1
Gastrointestinal disorders	4	2.7	16	10.7
Diarrhoea	0	0.0	13	8.7
Abdominal pain upper	1	0.7	3	2.0
Nausea	0	0.0	2	1.3
Dysphagia	0	0.0	1	0.7
Vomiting	1	0.7	1	0.7
Abdominal distension	1	0.7	0	0.0
Intestinal mass	1	0.7	0	0.0
Cardiac disorders	4	2.7	4	2.7
Cardiac failure	0	0.0	1	0.7
Congestive cardiomyopathy	0	0.0	1	0.7
Myocarditis	0	0.0	1	0.7
Pleuropericarditis	0	0.0	1	0.7
Right ventricular failure	0	0.0	1	0.7
Atrial fibrillation	1	0.7	0	0.0
Atrial flutter	2	1.4	0	0.0
Restrictive cardiomyopathy	1	0.7	0	0.0
Investigations	1	0.7	4	2.7
Alanine aminotransferase increased	0	0.0	2	1.3
Blood alkaline phosphatase increased	0	0.0	1	0.7
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0.0	1	0.7
Transaminases increased	0	0.0	1	0.7
Weight decreased	0	0.0	1	0.7
Cell marker increased	1	0.7	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	3.4	4	2.7
Interstitial lung disease	2	1.4	3	2.0
Acute lung injury	0	0.0	1	0.7
Haemothorax	1	0.7	0	0.0
Pulmonary fibrosis	1	0.7	0	0.0
Throat irritation	1	0.7	0	0.0
Hepatobiliary disorders	1	0.7	3	2.0
Drug-induced liver injury	1	0.7	1	0.7
Liver disorder	0	0.0	1	0.7

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 13.2.14 Frequency [N, %] of patients with adverse events leading to premature treatment discontinuation over the whole trial by treatment, primary system organ class and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nint 150bid	
	N	%	N	%
Liver injury	0	0.0	1	0.7
Infections and infestations	0	0.0	2	1.3
Pneumonia	0	0.0	1	0.7
Septic shock	0	0.0	1	0.7
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0.0	2	1.3
Dermatitis psoriasiform	0	0.0	1	0.7
Skin hypertrophy	0	0.0	1	0.7
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	1	0.7
Malignant melanoma	0	0.0	1	0.7
Vascular disorders	0	0.0	1	0.7
Hypertension	0	0.0	1	0.7
Eye disorders	1	0.7	0	0.0
Macular oedema	1	0.7	0	0.0
Retinal vein occlusion	1	0.7	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	1.4	0	0.0
Rheumatic disorder	1	0.7	0	0.0
Systemic scleroderma	1	0.7	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

tlf\r313-csd-tdisc-std.sas 23JUL2020

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

UE nach SOC und PT

Alle Ergebnisse (ohne Subgruppenanalysen)

Table 96.1.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Cardiac disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	14	9.5	149	11	7.4	0.519	0.78	(0.37	1.66)	0.76	(0.33	1.74)	-0.02	(-0.08	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	77	52.0	149	132	88.6	<.001	1.70	(1.44	2.01)	7.16	(3.93	13.04)	0.37	(0.27	0.46)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	148	31	20.9	149	37	24.8	0.425	1.19	(0.78	1.80)	1.25	(0.72	2.15)	0.04	(-0.06	0.13)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]												
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference						
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper				
Overall summary																				
All patients	148	3	2.0	149	13	8.7	0.011	4.30	(1.25	14.79)	4.62	(1.29	16.57)	0.07	(0.02	0.12)				

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	84	56.8	149	92	61.7	0.382	1.09	(0.90	1.31)	1.23	(0.77	1.95)	0.05	(-0.06	0.16)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	11	7.4	149	16	10.7	0.322	1.44	(0.69	3.01)	1.50	(0.67	3.35)	0.03	(-0.03	0.10)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	28	18.9	149	51	34.2	0.003	1.81	(1.21	2.70)	2.23	(1.31	3.80)	0.15	(0.05	0.25)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	4	2.7	149	22	14.8	<.001	5.46	(1.93	15.47)	6.24	(2.09	18.58)	0.12	(0.06	0.18)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	41	27.7	149	51	34.2	0.224	1.24	(0.88	1.74)	1.36	(0.83	2.23)	0.07	(-0.04	0.17)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Nervous system disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	24	16.2	149	21	14.1	0.610	0.87	(0.51	1.49)	0.85	(0.45	1.60)	-0.02	(-0.10	0.06)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Psychiatric disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	10	6.8	149	11	7.4	0.833	1.09	(0.48	2.49)	1.10	(0.45	2.67)	0.01	(-0.05	0.06)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	48	32.4	149	50	33.6	0.837	1.03	(0.75	1.43)	1.05	(0.65	1.71)	0.01	(-0.10	0.12)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	52	35.1	149	49	32.9	0.682	0.94	(0.68	1.29)	0.90	(0.56	1.46)	-0.02	(-0.13	0.09)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Vascular disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	10	6.8	149	22	14.8	0.026	2.19	(1.07	4.45)	2.39	(1.09	5.24)	0.08	(0.01	0.15)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.2 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over 52 weeks by treatment and primary SOC - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	14	9.5	149	14	9.4	0.985	0.99	(0.49	2.01)	0.99	(0.46	2.16)	-0.00	(-0.07	0.07)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Abdominal pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	15	10.1	149	19	12.8	0.479	1.26	(0.67	2.38)	1.30	(0.63	2.66)	0.03	(-0.05	0.10)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Abdominal pain upper

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	7	4.7	149	14	9.4	0.117	1.99	(0.83	4.78)	2.09	(0.82	5.33)	0.05	(-0.01	0.10)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	43	29.1	149	112	75.2	<.001	2.59	(1.98	3.38)	7.39	(4.42	12.36)	0.46	(0.36	0.56)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	16	10.8	149	48	32.2	<.001	2.98	(1.78	5.00)	3.92	(2.10	7.31)	0.21	(0.12	0.30)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	13	8.8	149	39	26.2	<.001	2.98	(1.66	5.35)	3.68	(1.87	7.24)	0.17	(0.09	0.26)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
 Dictionary-Derived Term: Fatigue

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	6	4.1	149	12	8.1	0.149	1.99	(0.77	5.15)	2.07	(0.76	5.68)	0.04	(-0.01	0.09)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Bronchitis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	12	8.1	149	7	4.7	0.230	0.58	(0.23	1.43)	0.56	(0.21	1.46)	-0.03	(-0.09	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Nasopharyngitis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	27	18.2	149	26	17.4	0.858	0.96	(0.59	1.56)	0.95	(0.52	1.72)	-0.01	(-0.10	0.08)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Upper respiratory tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	10	6.8	149	14	9.4	0.404	1.39	(0.64	3.03)	1.43	(0.61	3.33)	0.03	(-0.04	0.09)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Urinary tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	12	8.1	149	8	5.4	0.346	0.66	(0.28	1.57)	0.64	(0.25	1.62)	-0.03	(-0.08	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary All patients	148	0	0.0	149	14	9.4	<.001										0.09	(0.05	0.14)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary All patients	148	0	0.0	149	11	7.4	<.001										0.07	(0.03	0.12)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	8	5.4	149	24	16.1	0.003	2.98	(1.38	6.42)	3.36	(1.46	7.75)	0.11	(0.04	0.18)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	2	1.4	149	13	8.7	0.004	6.46	(1.48	28.11)	6.98	(1.55	31.49)	0.07	(0.02	0.12)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Back pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	5	3.4	149	12	8.1	0.083	2.38	(0.86	6.60)	2.51	(0.86	7.30)	0.05	(-0.01	0.10)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Headache

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	9	6.1	149	11	7.4	0.655	1.21	(0.52	2.84)	1.23	(0.49	3.06)	0.01	(-0.04	0.07)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Cough

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	19	12.8	149	14	9.4	0.345	0.73	(0.38	1.40)	0.70	(0.34	1.46)	-0.03	(-0.11	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Dyspnoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	11	7.4	149	9	6.0	0.632	0.81	(0.35	1.90)	0.80	(0.32	1.99)	-0.01	(-0.07	0.04)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Skin ulcer

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	27	18.2	149	31	20.8	0.578	1.14	(0.72	1.81)	1.18	(0.66	2.09)	0.03	(-0.06	0.12)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

Table 96.1.4 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by treatment, primary SOC and PT - Treated Set (non-MMF population)

No data satisfying the report criteria

Teil II: Non-MMF-Population

A) Analysen zu unerwünschten Ereignissen

b) Analysezeitraum: Gesamtstudiendauer

UE nach SOC und PT

Alle Ergebnisse (ohne Subgruppenanalysen)

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Blood and lymphatic system disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	12	8.1	149	7	4.7	0.230	0.58	(0.23	1.43)	0.56	(0.21	1.46)	-0.03	(-0.09	0.02)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Cardiac disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	19	12.8	149	14	9.4	0.345	0.73	(0.38	1.40)	0.70	(0.34	1.46)	-0.03	(-0.11	0.04)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	85	57.4	149	133	89.3	<.001	1.55	(1.34	1.80)	6.16	(3.34	11.37)	0.32	(0.22	0.41)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	39	26.4	149	40	26.8	0.923	1.02	(0.70	1.49)	1.03	(0.61	1.72)	0.00	(-0.10	0.11)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	5	3.4	149	15	10.1	0.021	2.98	(1.11	7.99)	3.20	(1.13	9.05)	0.07	(0.01	0.12)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	94	63.5	149	102	68.5	0.369	1.08	(0.92	1.27)	1.25	(0.77	2.02)	0.05	(-0.06	0.16)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	21	14.2	149	20	13.4	0.848	0.95	(0.54	1.67)	0.94	(0.48	1.81)	-0.01	(-0.09	0.07)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	32	21.6	149	58	38.9	0.001	1.80	(1.25	2.60)	2.31	(1.39	3.85)	0.17	(0.07	0.28)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	7	4.7	149	25	16.8	<.001	3.55	(1.58	7.95)	4.06	(1.70	9.71)	0.12	(0.05	0.19)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	48	32.4	149	57	38.3	0.294	1.18	(0.87	1.61)	1.29	(0.80	2.08)	0.06	(-0.05	0.17)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Nervous system disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	26	17.6	149	26	17.4	0.979	0.99	(0.61	1.63)	0.99	(0.55	1.80)	-0.00	(-0.09	0.09)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Psychiatric disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	13	8.8	149	11	7.4	0.658	0.84	(0.39	1.82)	0.83	(0.36	1.91)	-0.01	(-0.08	0.05)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Reproductive system and breast disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	11	7.4	149	5	3.4	0.120	0.45	(0.16	1.27)	0.43	(0.15	1.28)	-0.04	(-0.09	0.01)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	66	44.6	149	54	36.2	0.142	0.81	(0.62	1.07)	0.71	(0.44	1.12)	-0.08	(-0.19	0.03)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	55	37.2	149	54	36.2	0.869	0.98	(0.72	1.31)	0.96	(0.60	1.54)	-0.01	(-0.12	0.10)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.1 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Vascular disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	11	7.4	149	25	16.8	0.014	2.26	(1.15	4.42)	2.51	(1.19	5.31)	0.09	(0.02	0.17)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.2 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	9	6.1	149	14	9.4	0.285	1.55	(0.69	3.46)	1.60	(0.67	3.82)	0.03	(-0.03	0.09)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.2 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on SOC level over the whole trial by treatment and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]											
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	20	13.5	149	18	12.1	0.712	0.89	(0.49	1.62)	0.88	(0.44	1.74)	-0.01	(-0.09	0.06)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Abdominal pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	15	10.1	149	21	14.1	0.296	1.39	(0.75	2.59)	1.45	(0.72	2.95)	0.04	(-0.03	0.11)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Abdominal pain upper

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	8	5.4	149	15	10.1	0.133	1.86	(0.81	4.26)	1.96	(0.80	4.77)	0.05	(-0.01	0.11)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	45	30.4	149	113	75.8	<.001	2.49	(1.92	3.24)	7.18	(4.30	12.00)	0.45	(0.35	0.56)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	18	12.2	149	52	34.9	<.001	2.87	(1.77	4.66)	3.87	(2.13	7.03)	0.23	(0.13	0.32)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	15	10.1	149	43	28.9	<.001	2.85	(1.66	4.90)	3.60	(1.90	6.83)	0.19	(0.10	0.27)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
 Dictionary-Derived Term: Fatigue

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	7	4.7	149	12	8.1	0.242	1.70	(0.69	4.20)	1.76	(0.67	4.61)	0.03	(-0.02	0.09)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Bronchitis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	15	10.1	149	9	6.0	0.195	0.60	(0.27	1.32)	0.57	(0.24	1.35)	-0.04	(-0.10	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Influenza

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	2	1.4	149	10	6.7	0.019	4.97	(1.11	22.28)	5.25	(1.13	24.40)	0.05	(0.01	0.10)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Nasopharyngitis

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	30	20.3	149	32	21.5	0.798	1.06	(0.68	1.65)	1.08	(0.61	1.88)	0.01	(-0.08	0.10)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Upper respiratory tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	15	10.1	149	14	9.4	0.830	0.93	(0.46	1.85)	0.92	(0.43	1.98)	-0.01	(-0.07	0.06)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Infections and infestations
 Dictionary-Derived Term: Urinary tract infection

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	13	8.8	149	9	6.0	0.367	0.69	(0.30	1.56)	0.67	(0.28	1.61)	-0.03	(-0.09	0.03)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	1	0.7	149	15	10.1	<.001	14.90	(1.99	>99.99)	16.46	(2.14	>99.99)	0.09	(0.04	0.14)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Investigations
 Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	10	6.8	149	24	16.1	0.011	2.38	(1.18	4.81)	2.65	(1.22	5.76)	0.09	(0.02	0.17)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
 Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	3	2.0	149	13	8.7	0.011	4.30	(1.25	14.79)	4.62	(1.29	16.57)	0.07	(0.02	0.12)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Arthralgia

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	9	6.1	149	10	6.7	0.824	1.10	(0.46	2.64)	1.11	(0.44	2.82)	0.01	(-0.05	0.06)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Back pain

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	8	5.4	149	13	8.7	0.264	1.61	(0.69	3.78)	1.67	(0.67	4.16)	0.03	(-0.02	0.09)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Pain in extremity

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	7	4.7	149	10	6.7	0.462	1.42	(0.56	3.63)	1.45	(0.54	3.92)	0.02	(-0.03	0.07)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
 Dictionary-Derived Term: Headache

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	11	7.4	149	15	10.1	0.422	1.35	(0.64	2.85)	1.39	(0.62	3.15)	0.03	(-0.04	0.09)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Cough

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	27	18.2	149	16	10.7	0.066	0.59	(0.33	1.05)	0.54	(0.28	1.05)	-0.08	(-0.15	0.00)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Dyspnoea

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	16	10.8	149	10	6.7	0.211	0.62	(0.29	1.32)	0.59	(0.26	1.35)	-0.04	(-0.11	0.02)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
 Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	7	4.7	149	13	8.7	0.170	1.84	(0.76	4.49)	1.93	(0.75	4.97)	0.04	(-0.02	0.10)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.3 Proportion of patients with adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set (non-MMF population)

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders
 Dictionary-Derived Term: Skin ulcer

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]								
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary All patients	148	28	18.9	149	33	22.1	0.491	1.17	(0.75	1.83)	1.22	(0.69	2.14)	0.03	(-0.06	0.12)

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method. Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid. Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

Table 96.2.4 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over the whole trial by treatment, primary SOC and PT - Treated Set (non-MMF population)

No data satisfying the report criteria

Teil II: Non-MMF-Population

B) Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten

a) Analysezeitraum: 52 Wochen

Subgruppen ATA-Status, Geschlecht, Alter, Abstammung, Region, SSc-Subtyp

3.82.1 FVC

Table 82.1.1 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by ATA status
Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive										0.9725
Placebo	89	-123.0	25.6	-173.4	-72.6					
Nint 150bid	89	-66.5	25.7	-117.1	-16.0	56.50	36.27	-14.91	127.91	
Negative										
Placebo	59	-110.6	31.0	-171.6	-49.6					
Nint 150bid	60	-56.1	32.1	-119.3	7.2	54.52	44.57	-33.22	142.27	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 82.1.2 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by gender
Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Male										0.5329
Placebo	37	-158.2	42.5	-241.9	-74.5					
Nint 150bid	30	-71.3	48.8	-167.5	24.8	86.86	59.71	-30.69	204.41	
Female										
Placebo	111	-104.6	23.3	-150.5	-58.7					
Nint 150bid	119	-60.0	22.7	-104.7	-15.3	44.60	31.87	-18.14	107.34	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 82.1.3 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by age
Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65)/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
<65										0.9773
Placebo	110	-125.0	23.0	-170.4	-79.6					
Nint 150bid	113	-69.1	23.0	-114.4	-23.7	55.92	32.49	-8.04	119.88	
>=65										
Placebo	38	-99.0	38.4	-174.7	-23.3					
Nint 150bid	36	-41.2	41.0	-122.0	39.5	57.77	56.03	-52.56	168.09	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 82.1.4 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by race
Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
White										0.8856
Placebo	78	-131.1	27.9	-186.0	-76.1					
Nint 150bid	89	-65.0	26.4	-116.9	-13.0	66.09	37.94	-8.61	140.80	
Asian										
Placebo	62	-103.6	30.1	-162.9	-44.3					
Nint 150bid	53	-54.3	34.3	-121.9	13.2	49.28	45.33	-39.99	138.54	
Black or African American										
Placebo	7	-104.3	92.4	-286.3	77.7					
Nint 150bid	6	-100.2	97.5	-292.1	91.7	4.03	133.94	-259.68	267.75	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 82.1.5 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by region
Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia										0.6701
Placebo	59	-97.9	30.9	-158.8	-37.0					
Nint 150bid	52	-54.5	34.6	-122.5	13.6	43.41	45.94	-47.05	133.87	
Europe										
Placebo	68	-139.3	30.0	-198.4	-80.2					
Nint 150bid	76	-60.5	28.4	-116.5	-4.5	78.76	40.76	-1.49	159.01	
Canada and United States										
Placebo	16	-113.9	60.5	-232.9	5.2					
Nint 150bid	12	-148.6	68.1	-282.7	-14.5	-34.72	91.20	-214.28	144.84	
Rest of World										
Placebo	5	-101.2	108.3	-314.4	112.0					
Nint 150bid	9	14.4	90.2	-163.3	192.1	115.60	140.88	-161.73	392.93	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 82.1.6 Rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by SSc subtype
Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs Placebo				Treatment by time by subgroup interaction p-value [2]
		Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval		Adjusted difference [1]	SE	95% confidence interval		
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc										0.7947
Placebo	72	-132.9	28.7	-189.5	-76.4					
Nint 150bid	74	-69.5	29.0	-126.6	-12.3	63.46	40.84	-16.95	143.86	
Limited cutaneous SSc										
Placebo	76	-104.6	27.1	-158.0	-51.3					
Nint 150bid	75	-55.8	27.6	-110.3	-1.4	48.80	38.72	-27.44	125.05	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed categorical effects for ATA status, gender, fixed continuous effects of baseline baseline FVC [mL], age, height and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. Random effect was included for patient specific intercept and time. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix. Inter-individual variability is modelled by a Variance-Components variance-covariance matrix.

Table 82.1.7 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at week 52 of >5% by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	57	38.5	149	53	35.6	0.599	0.92	(0.69	1.24)	0.88	(0.55	1.41)	-0.03	(-0.14	0.08)		
ATA status																		0.260
Positive	89	35	39.3	89	28	31.5	0.273	0.80	(0.54	1.19)	0.70	(0.38	1.30)	-0.08	(-0.22	0.06)		
Negative	59	22	37.3	60	25	41.7	0.625	1.12	(0.72	1.75)	1.22	(0.58	2.56)	0.04	(-0.13	0.22)		
Gender																		0.838
Male	37	14	37.8	30	11	36.7	0.921	0.97	(0.52	1.81)	0.96	(0.35	2.62)	-0.01	(-0.24	0.22)		
Female	111	43	38.7	119	42	35.3	0.589	0.91	(0.65	1.28)	0.86	(0.50	1.47)	-0.03	(-0.16	0.09)		
Age (<65 / >=65)																		0.606
<65	110	46	41.8	113	42	37.2	0.478	0.89	(0.64	1.23)	0.82	(0.47	1.40)	-0.05	(-0.17	0.08)		
>=65	38	11	28.9	36	11	30.6	0.880	1.06	(0.52	2.13)	1.10	(0.40	3.03)	0.02	(-0.19	0.22)		
Race																		0.409
White	78	35	44.9	89	32	36.0	0.241	0.80	(0.55	1.16)	0.69	(0.37	1.28)	-0.09	(-0.24	0.06)		
Asian	62	18	29.0	53	19	35.8	0.435	1.23	(0.73	2.10)	1.35	(0.61	2.98)	0.07	(-0.10	0.24)		
Black or African American	7	3	42.9	6	2	33.3	0.725	0.78	(0.19	3.21)	0.71	(0.06	6.93)	-0.10	(-0.62	0.43)		
Region																		0.352
Asia	59	16	27.1	52	19	36.5	0.286	1.35	(0.78	2.34)	1.54	(0.69	3.48)	0.09	(-0.08	0.27)		
Europe	68	30	44.1	76	25	32.9	0.166	0.75	(0.49	1.13)	0.64	(0.32	1.25)	-0.11	(-0.27	0.05)		
Canada and United States	16	9	56.3	12	5	41.7	0.445	0.74	(0.33	1.64)	0.51	(0.10	2.31)	-0.15	(-0.52	0.22)		
Rest of World	5	2	40.0	9	4	44.4	0.872	1.11	(0.30	4.07)	1.12	(0.12	12.09)	0.04	(-0.49	0.58)		
SSc subtype																		0.887
Diffuse cutaneous SSc	72	30	41.7	74	28	37.8	0.636	0.91	(0.61	1.35)	0.85	(0.43	1.65)	-0.04	(-0.20	0.12)		
Limited cutaneous SSc	76	27	35.5	75	25	33.3	0.777	0.94	(0.60	1.46)	0.91	(0.46	1.78)	-0.02	(-0.17	0.13)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors).

Table 82.1.8 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at week 52 of >5% by subgroup using worst observation carried forward - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	46	31.1	149	38	25.5	0.286	0.82	(0.57	1.18)	0.76	(0.46	1.26)	-0.06	(-0.16	0.05)		
ATA status																		0.986
Positive	89	28	31.5	89	23	25.8	0.407	0.82	(0.52	1.31)	0.76	(0.39	1.45)	-0.06	(-0.19	0.08)		
Negative	59	18	30.5	60	15	25.0	0.502	0.82	(0.46	1.47)	0.76	(0.34	1.71)	-0.06	(-0.22	0.11)		
Gender																		0.517
Male	37	13	35.1	30	7	23.3	0.294	0.66	(0.30	1.45)	0.56	(0.18	1.61)	-0.12	(-0.33	0.10)		
Female	111	33	29.7	119	31	26.1	0.534	0.88	(0.58	1.33)	0.84	(0.47	1.49)	-0.04	(-0.15	0.08)		
Age (<65 / >=65)																		0.453
<65	110	36	32.7	113	28	24.8	0.190	0.76	(0.50	1.15)	0.68	(0.38	1.22)	-0.08	(-0.20	0.04)		
>=65	38	10	26.3	36	10	27.8	0.887	1.06	(0.50	2.23)	1.07	(0.38	3.02)	0.01	(-0.19	0.22)		
Race																		0.263
White	78	29	37.2	89	21	23.6	0.056	0.63	(0.40	1.02)	0.52	(0.26	1.02)	-0.14	(-0.27	0.00)		
Asian	62	15	24.2	53	15	28.3	0.617	1.17	(0.63	2.16)	1.23	(0.53	2.86)	0.04	(-0.12	0.20)		
Black or African American	7	2	28.6	6	2	33.3	0.853	1.17	(0.23	5.95)	1.26	(0.11	14.96)	0.05	(-0.46	0.55)		
Region																		0.221
Asia	59	13	22.0	52	15	28.8	0.410	1.31	(0.69	2.49)	1.44	(0.61	3.45)	0.07	(-0.09	0.23)		
Europe	68	25	36.8	76	16	21.1	0.037	0.57	(0.34	0.98)	0.46	(0.22	0.96)	-0.16	(-0.30	-0.01)		
Canada and United States	16	6	37.5	12	5	41.7	0.823	1.11	(0.44	2.79)	1.16	(0.24	5.55)	0.04	(-0.32	0.41)		
Rest of World	5	2	40.0	9	2	22.2	0.480	0.56	(0.11	2.83)	0.43	(0.03	5.01)	-0.18	(-0.69	0.33)		
SSc subtype																		0.888
Diffuse cutaneous SSc	72	22	30.6	74	18	24.3	0.399	0.80	(0.47	1.35)	0.73	(0.35	1.52)	-0.06	(-0.21	0.08)		
Limited cutaneous SSc	76	24	31.6	75	20	26.7	0.507	0.84	(0.51	1.39)	0.79	(0.39	1.59)	-0.05	(-0.19	0.10)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

Table 82.1.9 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at week 52 of >10% by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	34	23.0	149	35	23.5	0.916	1.02	(0.68	1.55)	1.03	(0.60	1.77)	0.01	(-0.09	0.10)			
ATA status																			
Positive	89	20	22.5	89	17	19.1	0.579	0.85	(0.48	1.51)	0.81	(0.39	1.67)	-0.03	(-0.15	0.09)			0.326
Negative	59	14	23.7	60	18	30.0	0.440	1.26	(0.69	2.30)	1.40	(0.62	3.20)	0.06	(-0.10	0.22)			
Gender																			
Male	37	7	18.9	30	10	33.3	0.178	1.76	(0.76	4.07)	2.23	(0.73	7.15)	0.14	(-0.07	0.35)			0.125
Female	111	27	24.3	119	25	21.0	0.548	0.86	(0.54	1.39)	0.81	(0.44	1.52)	-0.03	(-0.14	0.08)			
Age (<65 / >=65)																			
<65	110	26	23.6	113	29	25.7	0.725	1.09	(0.69	1.72)	1.10	(0.60	2.04)	0.02	(-0.09	0.13)			0.611
>=65	38	8	21.1	36	6	16.7	0.630	0.79	(0.30	2.06)	0.78	(0.23	2.53)	-0.04	(-0.22	0.13)			
Race																			
White	78	21	26.9	89	21	23.6	0.621	0.88	(0.52	1.48)	0.83	(0.41	1.68)	-0.03	(-0.17	0.10)			0.594
Asian	62	10	16.1	53	12	22.6	0.376	1.40	(0.66	2.99)	1.50	(0.59	3.90)	0.07	(-0.08	0.21)			
Black or African American	7	2	28.6	6	2	33.3	0.853	1.17	(0.23	5.95)	1.39	(0.12	16.77)	0.05	(-0.46	0.55)			
Region																			
Asia	59	9	15.3	52	12	23.1	0.294	1.51	(0.69	3.30)	1.64	(0.63	4.41)	0.08	(-0.07	0.22)			0.647
Europe	68	20	29.4	76	18	23.7	0.436	0.81	(0.47	1.39)	0.77	(0.36	1.62)	-0.06	(-0.20	0.09)			
Canada and United States	16	3	18.8	12	2	16.7	0.887	0.89	(0.18	4.51)	0.80	(0.09	5.87)	-0.02	(-0.31	0.26)			
Rest of World	5	2	40.0	9	3	33.3	0.803	0.83	(0.20	3.44)	0.68	(0.07	7.49)	-0.07	(-0.60	0.46)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	19	26.4	74	20	27.0	0.931	1.02	(0.60	1.75)	1.03	(0.49	2.15)	0.01	(-0.14	0.15)			0.995
Limited cutaneous SSc	76	15	19.7	75	15	20.0	0.968	1.01	(0.53	1.92)	1.02	(0.46	2.29)	0.00	(-0.12	0.13)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors).

Table 82.1.10 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC (% predicted) at week 52 of >10% by subgroup using worst observation carried forward - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	17	11.5	149	16	10.7	0.837	0.93	(0.49	1.78)	0.93	(0.44	1.92)	-0.01	(-0.08	0.06)		
ATA status																		
Positive	89	8	9.0	89	10	11.2	0.619	1.25	(0.52	3.02)	1.29	(0.48	3.54)	0.02	(-0.07	0.11)		0.324
Negative	59	9	15.3	60	6	10.0	0.388	0.66	(0.25	1.73)	0.61	(0.19	1.82)	-0.05	(-0.17	0.07)		
Gender																		
Male	37	5	13.5	30	5	16.7	0.719	1.23	(0.39	3.86)	1.32	(0.33	5.26)	0.03	(-0.14	0.20)		0.571
Female	111	12	10.8	119	11	9.2	0.692	0.86	(0.39	1.86)	0.83	(0.34	1.98)	-0.02	(-0.09	0.06)		
Age (<65 / >=65)																		
<65	110	11	10.0	113	14	12.4	0.572	1.24	(0.59	2.61)	1.26	(0.54	2.96)	0.02	(-0.06	0.11)		0.157
>=65	38	6	15.8	36	2	5.6	0.156	0.35	(0.08	1.63)	0.32	(0.05	1.53)	-0.10	(-0.24	0.04)		
Race																		
White	78	9	11.5	89	8	9.0	0.587	0.78	(0.32	1.92)	0.75	(0.27	2.07)	-0.03	(-0.12	0.07)		0.614
Asian	62	7	11.3	53	6	11.3	0.996	1.00	(0.36	2.80)	1.00	(0.30	3.21)	0.00	(-0.12	0.12)		
Black or African American	7	1	14.3	6	2	33.3	0.416	2.33	(0.27	19.80)	3.20	(0.23	84.68)	0.19	(-0.27	0.65)		
Region																		
Asia	59	6	10.2	52	6	11.5	0.817	1.13	(0.39	3.30)	1.13*	(0.33	3.87)*	0.01	(-0.10	0.13)		0.937*
Europe	68	10	14.7	76	8	10.5	0.449	0.72	(0.30	1.71)	0.68*	(0.24	1.84)*	-0.04	(-0.15	0.07)		
Canada and United States	16	0	0.0	12	2	16.7	0.090	()	()	>99.99*	(0.94)*	()	0.17	(-0.04	0.38)			
Rest of World	5	1	20.0	9	0	0.0	0.164	0.00	()	()	0.00*	()	2.97)*	-0.20	(-0.55	0.15)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	8	11.1	74	7	9.5	0.742	0.85	(0.33	2.23)	0.83	(0.28	2.45)	-0.02	(-0.12	0.08)		0.788
Limited cutaneous SSc	76	9	11.8	75	9	12.0	0.976	1.01	(0.43	2.41)	1.02	(0.37	2.76)	0.00	(-0.10	0.10)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.

Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

*Estimates from logistic regression model are questionable: Max. likelihood iteration process terminated, only results from last iteration are reported.

3.82.2 mRSS

Table 82.2.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at Week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Absolute change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.3925
Placebo	88	11.16	9.12	9.13	6.94	-1.0	0.5	-2.0	0.1					
Nint 150bid	89	11.08	9.26	9.25	7.72	-1.0	0.5	-2.1	-0.0	-0.08	0.74	-1.53	1.38	
Negative														
Placebo	59	9.54	9.42	8.50	9.41	-1.5	0.6	-2.7	-0.3					
Nint 150bid	60	9.07	8.13	6.59	7.51	-2.6	0.6	-3.9	-1.3	-1.07	0.90	-2.84	0.70	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower score indicates less skin thickening.

Table 82.2.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at Week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Absolute change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Male														0.2373
Placebo	37	8.81	6.16	9.40	7.22	0.3	0.8	-1.2	1.8					
Nint 150bid	30	11.63	8.39	9.46	7.42	-1.3	0.9	-3.1	0.5	-1.61	1.20	-3.96	0.75	
Female														
Placebo	110	11.08	10.03	8.67	8.34	-1.7	0.5	-2.6	-0.8					
Nint 150bid	119	9.92	8.97	7.91	7.79	-1.7	0.4	-2.6	-0.8	0.00	0.65	-1.27	1.28	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower score indicates less skin thickening.

Table 82.2.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at Week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Absolute change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.8630
Placebo	109	11.39	9.79	9.25	8.29	-1.4	0.5	-2.3	-0.4					
Nint 150bid	113	10.90	8.73	8.34	7.41	-1.9	0.5	-2.8	-0.9	-0.49	0.66	-1.79	0.81	
>=65														
Placebo	38	8.00	6.96	7.83	7.30	-0.7	0.8	-2.2	0.8					
Nint 150bid	36	8.28	9.06	7.81	8.70	-1.0	0.8	-2.6	0.7	-0.26	1.13	-2.49	1.97	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower score indicates less skin thickening.

Table 82.2.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at Week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Absolute change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.3517
Placebo	77	10.73	9.07	9.32	7.94	-0.8	0.6	-1.9	0.3					
Nint 150bid	89	11.08	8.63	8.76	7.74	-1.7	0.5	-2.7	-0.6	-0.87	0.77	-2.38	0.64	
Asian														
Placebo	62	9.08	8.08	7.20	6.40	-2.0	0.6	-3.2	-0.8					
Nint 150bid	53	8.89	9.24	6.77	7.73	-1.8	0.7	-3.1	-0.4	0.27	0.91	-1.53	2.06	
Black or African American														
Placebo	7	21.86	13.86	23.00	13.10	1.8	2.0	-2.1	5.7					
Nint 150bid	6	11.83	8.50	13.25	5.85	-1.8	2.1	-5.9	2.4	-3.57	2.87	-9.22	2.07	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower score indicates less skin thickening.

Table 82.2.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at Week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Absolute change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.2670
Placebo	59	9.39	8.15	7.32	6.54	-2.1	0.6	-3.3	-0.9					
Nint 150bid	52	8.96	9.31	6.84	7.81	-1.7	0.7	-3.1	-0.4	0.39	0.92	-1.43	2.21	
Europe														
Placebo	68	10.51	9.05	8.98	7.69	-0.9	0.6	-2.0	0.3					
Nint 150bid	76	10.87	8.80	9.11	8.03	-1.5	0.6	-2.6	-0.3	-0.59	0.82	-2.21	1.03	
Canada and United States														
Placebo	16	12.81	13.25	12.00	12.49	-0.6	1.2	-3.0	1.8					
Nint 150bid	12	7.25	7.00	5.27	3.95	-2.5	1.4	-5.3	0.2	-1.93	1.85	-5.58	1.72	
Rest of World														
Placebo	4	17.75	6.55	19.25	5.85	3.8	2.4	-0.9	8.4					
Nint 150bid	9	16.78	5.31	13.00	6.00	-1.3	1.8	-4.8	2.2	-5.07	2.93	-10.85	0.71	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower score indicates less skin thickening.

Table 82.2.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in mRSS at Week 52 by SSC subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Absolute change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.8082
Placebo	71	16.51	9.56	13.70	8.55	-0.5	0.7	-1.8	0.8					
Nint 150bid	74	16.18	8.57	13.07	7.98	-0.9	0.6	-2.1	0.4	-0.35	0.83	-1.98	1.28	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	76	4.91	3.91	4.59	4.29	-1.7	0.6	-2.9	-0.6					
Nint 150bid	75	4.44	3.88	3.72	3.76	-2.4	0.6	-3.6	-1.2	-0.63	0.78	-2.17	0.92	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline mRSS-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower score indicates less skin thickening.

Table 82.2.7 Proportion of patients with an absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points at week 52 by subgroup - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	148	29	19.6	149	35	23.5	0.414	1.20	(0.77	1.85)	1.32	(0.75	2.34)	0.04	(-0.05	0.13)		
ATA status																		
Positive	89	22	24.7	89	22	24.7	1.000	1.00	(0.60	1.67)	1.05	(0.52	2.11)	0.00	(-0.13	0.13)		0.263
Negative	59	7	11.9	60	13	21.7	0.153	1.83	(0.78	4.25)	2.11	(0.79	6.05)	0.10	(-0.03	0.23)		
Gender																		
Male	37	7	18.9	30	8	26.7	0.449	1.41	(0.58	3.44)	1.39	(0.43	4.56)	0.08	(-0.12	0.28)		0.936
Female	111	22	19.8	119	27	22.7	0.595	1.14	(0.69	1.89)	1.31	(0.69	2.53)	0.03	(-0.08	0.13)		
Age (<65 / ≥ 65)																		
<65	110	23	20.9	113	26	23.0	0.705	1.10	(0.67	1.81)	1.23	(0.64	2.37)	0.02	(-0.09	0.13)		0.657
≥ 65	38	6	15.8	36	9	25.0	0.325	1.58	(0.63	4.00)	1.66	(0.53	5.58)	0.09	(-0.09	0.27)		
Race																		
White	78	19	24.4	89	21	23.6	0.908	0.97	(0.56	1.66)	1.01	(0.49	2.10)	-0.01	(-0.14	0.12)		0.516
Asian	62	7	11.3	53	11	20.8	0.164	1.84	(0.77	4.40)	2.11	(0.76	6.24)	0.09	(-0.04	0.23)		
Black or African American	7	2	28.6	6	2	33.3	0.853	1.17	(0.23	5.95)	1.50	(0.12	18.67)	0.05	(-0.46	0.55)		
Region																		
Asia	59	6	10.2	52	11	21.2	0.109	2.08	(0.83	5.23)	2.47*	(0.86	7.74)*	0.11	(-0.03	0.25)		0.511*
Europe	68	18	26.5	76	20	26.3	0.983	0.99	(0.58	1.72)	0.97*	(0.46	2.07)*	-0.00	(-0.15	0.14)		
Canada and United States	16	4	25.0	12	2	16.7	0.595	0.67	(0.15	3.06)	0.69*	(0.08	4.49)*	-0.08	(-0.38	0.22)		
Rest of World	5	1	20.0	9	2	22.2	0.923	1.11	(0.13	9.42)	>99.99*	(0.28)*	0.02	(-0.42	0.47)		
SSc subtype																		
Diffuse cutaneous SSc	72	17	23.6	74	22	29.7	0.403	1.26	(0.73	2.17)	1.47	(0.70	3.16)	0.06	(-0.08	0.20)		0.644
Limited cutaneous SSc	76	12	15.8	75	13	17.3	0.799	1.10	(0.54	2.25)	1.13	(0.47	2.69)	0.02	(-0.10	0.13)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.

Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors).

Lower score indicates less skin thickening.

*Estimates from logistic regression model are questionable: Max. likelihood iteration process terminated, only results from last iteration are reported.

tlf\r182-prop-eff.sas 10JUN2020

Table 82.2.8 Proportion of patients with an absolute change from baseline in mRSS ≥ 5 points at week 52 by subgroup using worst observation carried forward - Treated Set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	145	12	8.3	147	13	8.8	0.862	1.07	(0.50	2.26)	1.08	(0.47	2.50)	0.01	(-0.06	0.07)			
ATA status																			0.919
Positive	87	10	11.5	88	11	12.5	0.838	1.09	(0.49	2.43)	1.10	(0.44	2.79)	0.01	(-0.09	0.11)			
Negative	58	2	3.4	59	2	3.4	0.986	0.98	(0.14	6.75)	0.98	(0.11	8.41)	-0.00	(-0.07	0.07)			
Gender																			0.407
Male	37	5	13.5	29	3	10.3	0.695	0.77	(0.20	2.94)	0.64	(0.12	2.95)	-0.03	(-0.19	0.12)			
Female	108	7	6.5	118	10	8.5	0.570	1.31	(0.52	3.31)	1.40	(0.51	4.04)	0.02	(-0.05	0.09)			
Age (<65 / ≥ 65)																			0.829
<65	107	9	8.4	111	9	8.1	0.935	0.96	(0.40	2.34)	1.02	(0.38	2.73)	-0.00	(-0.08	0.07)			
≥ 65	38	3	7.9	36	4	11.1	0.637	1.41	(0.34	5.86)	1.25	(0.25	6.89)	0.03	(-0.10	0.17)			
Race																			0.971*
White	76	6	7.9	87	8	9.2	0.768	1.16	(0.42	3.21)	1.20*	(0.39	3.83)*	0.01	(-0.07	0.10)			
Asian	62	5	8.1	53	4	7.5	0.918	0.94	(0.26	3.31)	0.96*	(0.22	3.88)*	-0.01	(-0.10	0.09)			
Black or African American	7	1	14.3	6	0	0.0	0.335	0.00	()	0.00*	(5.36)*	-0.14	(-0.40	0.12)			
Region																			0.976*
Asia	59	4	6.8	52	4	7.7	0.853	1.13	(0.30	4.31)	1.22*	(0.27	5.49)*	0.01	(-0.09	0.11)			
Europe	66	6	9.1	74	8	10.8	0.735	1.19	(0.44	3.25)	1.17*	(0.38	3.77)*	0.02	(-0.08	0.12)			
Canada and United States	16	2	12.5	12	1	8.3	0.724	0.67	(0.07	6.52)	0.63*	(0.03	7.81)*	-0.04	(-0.27	0.18)			
Rest of World	4	0	0.0	9	0	0.0			()	1.07*	()*	0.00	(0.00	0.00)			
SSc subtype																			0.560
Diffuse cutaneous SSc	69	7	10.1	72	9	12.5	0.659	1.23	(0.49	3.13)	1.30	(0.45	3.89)	0.02	(-0.08	0.13)			
Limited cutaneous SSc	76	5	6.6	75	4	5.3	0.747	0.81	(0.23	2.90)	0.77	(0.18	3.08)	-0.01	(-0.09	0.06)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.

Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

Lower score indicates less skin thickening.

*Estimates from logistic regression model are questionable: Max. likelihood iteration process terminated, only results from last iteration are reported.

tlf\r182-prop-eff.sas 10JUN2020

3.82.3 SGRQ

Table 82.3.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.1328
Placebo	88	35.67	22.17	34.34	20.48	-1.74	1.55	-4.80	1.31					
Nint 150bid	87	39.40	19.80	39.50	19.46	2.16	1.54	-0.88	5.19	3.90	2.19	-0.41	8.21	
Negative														
Placebo	57	40.97	21.25	40.74	21.61	1.66	1.88	-2.05	5.37					
Nint 150bid	58	35.79	19.55	35.95	20.56	0.30	1.95	-3.54	4.14	-1.36	2.72	-6.71	3.98	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.3.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.1992
Placebo	37	42.69	15.84	42.83	17.47	2.76	2.33	-1.82	7.34					
Nint 150bid	29	39.94	19.84	36.88	21.40	0.55	2.80	-4.96	6.06	-2.21	3.64	-9.38	4.95	
Female														
Placebo	108	36.06	23.44	34.73	22.01	-1.49	1.40	-4.25	1.28					
Nint 150bid	116	37.46	19.74	38.44	19.62	1.61	1.34	-1.03	4.25	3.10	1.94	-0.73	6.92	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.3.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	
<65														0.2518
Placebo	108	37.84	21.53	35.70	20.53	-2.01	1.39	-4.74	0.73					
Nint 150bid	110	37.09	19.18	37.02	19.35	1.03	1.39	-1.71	3.77	3.03	1.97	-0.84	6.91	
>=65														
Placebo	37	37.49	23.21	40.40	22.56	4.14	2.34	-0.47	8.75					
Nint 150bid	35	40.67	21.36	41.56	21.35	2.69	2.41	-2.07	7.44	-1.46	3.37	-8.09	5.18	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.3.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
0.6927														
White														
Placebo	76	41.69	20.67	42.66	20.73	1.82	1.70	-1.53	5.17					
Nint 150bid	86	39.67	19.53	39.60	20.48	2.09	1.59	-1.04	5.23	0.27	2.33	-4.31	4.85	
Asian														
Placebo	61	33.24	21.72	31.64	19.69	-2.33	1.81	-5.90	1.24					
Nint 150bid	52	35.58	19.70	36.68	19.09	0.99	2.01	-2.97	4.95	3.32	2.70	-2.00	8.64	
Black or African American														
Placebo	7	30.08	28.72	26.75	24.55	-6.19	5.50	-17.02	4.65					
Nint 150bid	6	36.67	24.18	32.75	21.68	-4.03	5.63	-15.12	7.06	2.15	7.88	-13.36	17.67	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.3.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.3014
Placebo	58	33.82	21.86	32.22	19.70	-2.17	1.82	-5.75	1.41					
Nint 150bid	51	35.17	19.66	36.55	19.29	1.23	1.99	-2.69	5.15	3.41	2.69	-1.89	8.71	
Europe														
Placebo	67	42.34	20.85	43.28	20.68	2.98	1.78	-0.51	6.48					
Nint 150bid	73	37.29	18.75	38.77	19.40	2.77	1.68	-0.54	6.07	-0.22	2.45	-5.04	4.60	
Canada and United States														
Placebo	15	31.47	24.44	30.03	24.48	-5.86	3.77	-13.29	1.57					
Nint 150bid	12	44.04	23.78	46.66	24.05	3.33	4.16	-4.87	11.52	9.18	5.62	-1.89	20.26	
Rest of World														
Placebo	5	40.80	21.02	34.03	18.51	-5.88	6.02	-17.74	5.98					
Nint 150bid	9	50.99	18.32	30.52	21.66	-11.52	4.95	-21.26	-1.77	-5.64	7.78	-20.97	9.69	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.3.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52 by SSC subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
0.3226														
Diffuse cutaneous SSc														
Placebo	71	37.92	23.46	35.81	20.31	-1.60	1.74	-5.03	1.84					
Nint 150bid	71	41.34	20.27	40.57	20.87	1.99	1.77	-1.49	5.47	3.58	2.47	-1.29	8.45	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	74	37.59	20.43	37.99	21.89	0.75	1.67	-2.54	4.04					
Nint 150bid	74	34.70	18.72	35.97	18.83	0.94	1.69	-2.38	4.27	0.19	2.37	-4.48	4.85	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline SGRQ total score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.3.7 Proportion of patients with an absolute change from baseline in SGRQ \geq 4 points at week 52 by subgroup - Treated set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]		
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference					
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper			
Overall summary																			
All patients	148	66	44.6	149	81	54.4	0.092	1.22	(0.97	1.54)	1.48	(0.93	2.37)	0.10	(-0.02	0.21)			
ATA status																			
Positive	89	42	47.2	89	47	52.8	0.454	1.12	(0.83	1.50)	1.27	(0.70	2.32)	0.06	(-0.09	0.20)			0.422
Negative	59	24	40.7	60	34	56.7	0.081	1.39	(0.95	2.04)	1.88	(0.90	4.01)	0.16	(-0.02	0.34)			
Gender																			
Male	37	18	48.6	30	14	46.7	0.872	0.96	(0.58	1.59)	0.82	(0.30	2.19)	-0.02	(-0.26	0.22)			0.180
Female	111	48	43.2	119	67	56.3	0.048	1.30	(1.00	1.70)	1.77	(1.04	3.03)	0.13	(0.00	0.26)			
Age (<65 / \geq 65)																			
<65	110	46	41.8	113	63	55.8	0.037	1.33	(1.01	1.76)	1.75	(1.03	3.02)	0.14	(0.01	0.27)			0.229
\geq 65	38	20	52.6	36	18	50.0	0.821	0.95	(0.61	1.48)	0.90	(0.35	2.30)	-0.03	(-0.25	0.20)			
Race																			
White	78	42	53.8	89	51	57.3	0.654	1.06	(0.81	1.40)	1.11	(0.59	2.08)	0.03	(-0.12	0.19)			0.428
Asian	62	22	35.5	53	27	50.9	0.095	1.44	(0.94	2.20)	2.00	(0.93	4.34)	0.15	(-0.03	0.33)			
Black or African American	7	1	14.3	6	2	33.3	0.416	2.33	(0.27	19.80)	3.30	(0.23	87.90)	0.19	(-0.27	0.65)			
Region																			
Asia	59	22	37.3	52	27	51.9	0.121	1.39	(0.91	2.12)	1.88	(0.87	4.12)	0.15	(-0.04	0.33)			0.525
Europe	68	36	52.9	76	43	56.6	0.661	1.07	(0.79	1.44)	1.05	(0.53	2.05)	0.04	(-0.13	0.20)			
Canada and United States	16	7	43.8	12	7	58.3	0.445	1.33	(0.64	2.78)	2.45	(0.52	12.46)	0.15	(-0.22	0.52)			
Rest of World	5	1	20.0	9	4	44.4	0.360	2.22	(0.33	14.84)	3.67	(0.34	89.32)	0.24	(-0.23	0.72)			
SSc subtype																			
Diffuse cutaneous SSc	72	31	43.1	74	44	59.5	0.047	1.38	(1.00	1.91)	1.95	(1.00	3.85)	0.16	(0.00	0.32)			0.267
Limited cutaneous SSc	76	35	46.1	75	37	49.3	0.687	1.07	(0.77	1.50)	1.15	(0.60	2.20)	0.03	(-0.13	0.19)			

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects. Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst case approach (i.e. classified as progressors). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.3.8 Proportion of patients with an absolute change from baseline in SGRQ \geq 4 points at week 52 by subgroup using worst observation carried forward - Treated set (non-MMF population)

	Placebo			Nint 150bid			p-value [1]	Nint 150bid vs Placebo [2]									p-value [3]	
	N	n	%	N	n	%		Risk ratio			Odds ratio			Risk difference				
								RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper		
Overall summary																		
All patients	142	52	36.6	141	63	44.7	0.167	1.22	(0.92	1.62)	1.41	(0.87	2.28)	0.08	(-0.03	0.19)		
ATA status																		0.482
Positive	86	34	39.5	85	37	43.5	0.596	1.10	(0.77	1.57)	1.22	(0.66	2.27)	0.04	(-0.11	0.19)		
Negative	56	18	32.1	56	26	46.4	0.122	1.44	(0.90	2.32)	1.75	(0.81	3.83)	0.14	(-0.04	0.32)		
Gender																		0.035
Male	36	17	47.2	27	9	33.3	0.268	0.71	(0.37	1.33)	0.53	(0.18	1.47)	-0.14	(-0.38	0.10)		
Female	106	35	33.0	114	54	47.4	0.030	1.43	(1.03	2.00)	1.89	(1.09	3.30)	0.14	(0.02	0.27)		
Age (<65 / \geq 65)																		0.292
<65	107	35	32.7	106	47	44.3	0.081	1.36	(0.96	1.91)	1.64	(0.94	2.89)	0.12	(-0.01	0.25)		
\geq 65	35	17	48.6	35	16	45.7	0.811	0.94	(0.57	1.55)	0.91	(0.35	2.35)	-0.03	(-0.26	0.21)		
Race																		0.625*
White	73	32	43.8	82	37	45.1	0.872	1.03	(0.72	1.46)	1.03*	(0.54	1.96)*	0.01	(-0.14	0.17)		
Asian	61	20	32.8	52	23	44.2	0.212	1.35	(0.84	2.16)	1.69*	(0.78	3.69)*	0.11	(-0.06	0.29)		
Black or African American	7	0	0.0	6	2	33.3	0.097		()	>99.99*		(0.94)*	0.33	(-0.04	0.71)			
Region																		0.267
Asia	58	20	34.5	51	23	45.1	0.258	1.31	(0.82	2.09)	1.61	(0.74	3.54)	0.11	(-0.08	0.29)		
Europe	64	28	43.8	69	30	43.5	0.975	0.99	(0.68	1.46)	0.92	(0.46	1.85)	-0.00	(-0.17	0.17)		
Canada and United States	15	3	20.0	12	6	50.0	0.100	2.50	(0.78	7.97)	4.81	(0.91	30.70)	0.30	(-0.05	0.65)		
Rest of World	5	1	20.0	9	4	44.4	0.360	2.22	(0.33	14.84)	3.74	(0.34	91.39)	0.24	(-0.23	0.72)		
SSc subtype																		0.241
Diffuse cutaneous SSc	70	24	34.3	68	33	48.5	0.089	1.42	(0.94	2.12)	1.89	(0.95	3.82)	0.14	(-0.02	0.31)		
Limited cutaneous SSc	72	28	38.9	73	30	41.1	0.786	1.06	(0.71	1.58)	1.06	(0.54	2.08)	0.02	(-0.14	0.18)		

[1] p-value based on Chi-Square test.

[2] Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, ATA status at baseline, baseline of the endpoint, subgroup and treatment by subgroup interaction. The estimates and confidence intervals for risk ratio are based on a Cochran-Mantel-Haenszel test. The estimates and confidence intervals for risk differences are derived based on the method described in Greenland and Robins (1985). A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.

[3] Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.

Patients with missing data at week 52 were imputed using the worst observation carried forward approach.

A high score corresponds to worse impairment.

*Estimates from logistic regression model are questionable: Max. likelihood iteration process terminated, only results from last iteration are reported.

3.82.4 CRISS

Table 82.4.1 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 through multiple imputations by ATA status
Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [2]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					0.7166
Positive					
Placebo	9.4				
Nint 150bid	9.0	0.94	0.27	3.25	
Negative					
Placebo	9.3				
Nint 150bid	11.9	1.32	0.34	5.10	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.
Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

Table 82.4.2 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 through multiple imputations by gender
Treated Set (non-MMF population)

Gender/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [2]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					NA
Male					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	
Female					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.

Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

NA: there are logistic regression models that did not converge, so that imputations could not adequately be combined.

tlf\r182-csd-criss.sas 10JUN2020

Table 82.4.3 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 through multiple imputations by age Treated Set (non-MMF population)

Age/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [2]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					NA
<65					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	
>=65					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.

Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

NA: there are logistic regression models that did not converge, so that imputations could not adequately be combined.

Table 82.4.4 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 through multiple imputations by SSc subtype Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [2]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					0.8106
Diffuse cutaneous SSc					
Placebo	12.9				
Nint 150bid	14.8	1.16	0.39	3.45	
Limited cutaneous SSc					
Placebo	6.0				
Nint 150bid	5.7	0.90	0.15	5.31	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.

Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

Table 82.4.5 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 through multiple imputations by race Treated Set (non-MMF population)

Race/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [3]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					NA
White					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	
Asian					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	
Black or African American					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.

[3] Cochran's Q test for heterogeneity obtained from a meta-analysis on subgroup category level, i.e. based on OR and 95% CI as obtained in [2]. Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

NA: there are logistic regression models that did not converge, so that imputations could not adequately be combined.

Table 82.4.6 Proportion of responders based on CRISS at Week 52 through multiple imputations by region
Treated Set (non-MMF population)

Region/ At week 52	% [1]	Comparison vs Placebo			p-value [3]
		OR [2]	95% confidence interval		
			Lower	Upper	
					NA
Asia					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	
Canada and United States					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	
Europe					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	
Rest of World					
Placebo	NA				
Nint 150bid	NA	NA	NA	NA	

[1] Proportion of responders, obtained from the 100 imputations.

[2] Based on logistic regression model which includes treatment, ATA status, subgroup, and treatment by subgroup interaction, done on each of the 100 binary responder variables obtained from CRISS in the multiple imputation procedure. OR and the 95% CI as obtained from all 100 imputations were combined using Rubin's rule.

[3] Cochran's Q test for heterogeneity obtained from a meta-analysis on subgroup category level, i.e. based on OR and 95% CI as obtained in [2]. Missing values were imputed using worst case, i.e. considered having disease progression.

NA: there are logistic regression models that did not converge, so that imputations could not adequately be combined.

3.82.5 Death

Table 82.5.1 Time to death over the whole trial by ATA status
Treated Set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Positive										0.7538
Placebo	89	4	4.5	85	95.5	0.9480				
Nint 150bid	89	3	3.4	86	96.6	0.9579	0.78	0.17	3.50	
Negative										
Placebo	59	3	5.1	56	94.9	0.9416				
Nint 150bid	60	3	5.0	57	95.0	0.9461	1.13	0.23	5.62	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with term for treatment

[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

Table 82.5.2 Time to death over the whole trial by gender
Treated Set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Male									0.2884	
Placebo	37	3	8.1	34	91.9	0.9114				
Nint 150bid	30	4	13.3	26	86.7	0.8667	1.83	0.40	8.29	
Female										
Placebo	111	4	3.6	107	96.4	0.9590				
Nint 150bid	119	2	1.7	117	98.3	0.9753	0.50	0.09	2.75	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by ATA status

[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, stratified by ATA status

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

Table 82.5.3 Time to death over the whole trial by age
Treated Set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
<65										0.2041
Placebo	110	3	2.7	107	97.3	0.9685				
Nint 150bid	113	5	4.4	108	95.6	0.9497	1.70	0.41	7.11	
>=65										
Placebo	38	4	10.5	34	89.5	0.8826				
Nint 150bid	36	1	2.8	35	97.2	0.9697	0.36	0.04	3.25	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by ATA status

[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, stratified by ATA status

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

Table 82.5.4 Time to death over the whole trial by race
Treated Set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
White									1.0000	
Placebo	78	5	6.4	73	93.6	0.9280				
Nint 150bid	89	5	5.6	84	94.4	0.9365	0.95	0.27	3.27	
Asian										
Placebo	62	0	0.0	62	100.0	1.0000				
Nint 150bid	53	1	1.9	52	98.1	0.9804	ND	ND	ND	
Black or African American										
Placebo	7	2	28.6	5	71.4	0.7143				
Nint 150bid	6	0	0.0	6	100.0	1.0000	ND	ND	ND	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by ATA status

[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, stratified by ATA status

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

n.d.: at least one treatment group has zero events and HR is not given.

Table 82.5.5 Time to death over the whole trial by region
Treated Set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Asia										0.9999
Placebo	59	0	0.0	59	100.0	1.0000				
Nint 150bid	52	1	1.9	51	98.1	0.9800	ND	ND	ND	
Europe										
Placebo	68	5	7.4	63	92.6	0.9172				
Nint 150bid	76	4	5.3	72	94.7	0.9409	0.73	0.20	2.73	
Canada and United States										
Placebo	16	2	12.5	14	87.5	0.8594				
Nint 150bid	12	1	8.3	11	91.7	0.9167	0.64	0.06	7.10	
Rest of World										
Placebo	5	0	0.0	5	100.0	1.0000				
Nint 150bid	9	0	0.0	9	100.0	1.0000	ND	ND	ND	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by ATA status

[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, stratified by ATA status

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

n.d.: at least one treatment group has zero events and HR is not given.

Table 82.5.6 Time to death over the whole trial by SSc subtype
Treated Set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number at risk [1]	Failure		Censored		Probability of survival	Comparison vs Placebo			Treatment by subgroup interaction p-value [3]
		Number Failed	%	Number Censored	%		Hazard ratio [2]	95% confidence interval		
							Lower	Upper		
Diffuse cutaneous SSc										0.7066
Placebo	72	4	5.6	68	94.4	0.9327				
Nint 150bid	74	4	5.4	70	94.6	0.9345	1.09	0.27	4.35	
Limited cutaneous SSc										
Placebo	76	3	3.9	73	96.1	0.9600				
Nint 150bid	75	2	2.7	73	97.3	0.9726	0.71	0.12	4.23	

Based on all data collected after randomization

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval

[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by ATA status

[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, stratified by ATA status

Survival represents the probability of event-free survival. Failure means event.

All data is censored at last contact.

3.82.6 Digital ulcer net burden

Table 82.6.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.4222
Placebo	89	0.27	0.75	0.22	0.64	0.03	0.07	-0.10	0.17					
Nint 150bid	89	0.24	0.72	0.20	0.57	0.03	0.07	-0.10	0.17	0.00	0.10	-0.19	0.19	
Negative														
Placebo	59	0.07	0.37	0.31	0.86	0.20	0.08	0.04	0.36					
Nint 150bid	60	0.02	0.13	0.16	0.59	0.08	0.09	-0.09	0.25	-0.12	0.12	-0.35	0.11	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

Table 82.6.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Male														0.4621
Placebo	37	0.11	0.46	0.43	1.09	0.29	0.10	0.09	0.48					
Nint 150bid	30	0.07	0.37	0.42	0.88	0.36	0.12	0.13	0.60	0.07	0.16	-0.23	0.38	
Female														
Placebo	111	0.22	0.68	0.20	0.55	0.03	0.06	-0.08	0.15					
Nint 150bid	119	0.17	0.62	0.13	0.46	-0.02	0.06	-0.14	0.09	-0.06	0.08	-0.22	0.11	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

Table 82.6.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.9505
Placebo	110	0.24	0.70	0.29	0.74	0.11	0.06	-0.01	0.23					
Nint 150bid	113	0.18	0.63	0.20	0.61	0.06	0.06	-0.06	0.18	-0.05	0.09	-0.23	0.12	
>=65														
Placebo	38	0.05	0.32	0.17	0.75	0.07	0.10	-0.13	0.27					
Nint 150bid	36	0.06	0.33	0.13	0.43	0.03	0.11	-0.19	0.24	-0.04	0.15	-0.34	0.25	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

Table 82.6.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-b y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
White														0.0871
Placebo	78	0.17	0.57	0.33	0.88	0.18	0.07	0.04	0.33					
Nint 150bid	89	0.16	0.64	0.14	0.51	0.01	0.07	-0.13	0.15	-0.17	0.10	-0.37	0.03	
Asian														
Placebo	62	0.18	0.64	0.15	0.55	-0.02	0.08	-0.18	0.13					
Nint 150bid	53	0.15	0.50	0.25	0.69	0.11	0.09	-0.06	0.29	0.14	0.12	-0.10	0.37	
Black or African American														
Placebo	7	0.57	1.13	0.60	0.55	0.48	0.27	-0.05	1.00					
Nint 150bid	6	0.00	0.00	0.25	0.50	0.03	0.29	-0.54	0.60	-0.45	0.39	-1.22	0.33	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

Table 82.6.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.3002
Placebo	59	0.19	0.66	0.16	0.56	-0.02	0.08	-0.18	0.14					
Nint 150bid	52	0.15	0.50	0.23	0.68	0.10	0.09	-0.08	0.28	0.12	0.12	-0.12	0.36	
Europe														
Placebo	68	0.21	0.61	0.33	0.91	0.16	0.08	0.00	0.31					
Nint 150bid	76	0.18	0.69	0.13	0.49	-0.02	0.07	-0.17	0.13	-0.18	0.11	-0.39	0.03	
Canada and United States														
Placebo	16	0.19	0.75	0.33	0.49	0.28	0.17	-0.05	0.62					
Nint 150bid	12	0.00	0.00	0.18	0.40	0.10	0.18	-0.26	0.46	-0.18	0.25	-0.67	0.31	
Rest of World														
Placebo	5	0.00	0.00	0.40	0.89	0.34	0.27	-0.20	0.87					
Nint 150bid	9	0.00	0.00	0.43	0.79	0.36	0.23	-0.09	0.81	0.02	0.35	-0.68	0.72	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

Table 82.6.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in in digital ulcer net burden at week 52 by SSC subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.8006
Placebo	72	0.26	0.75	0.33	0.75	0.16	0.08	0.00	0.31					
Nint 150bid	74	0.27	0.76	0.30	0.70	0.12	0.08	-0.03	0.28	-0.03	0.11	-0.25	0.18	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	76	0.12	0.49	0.20	0.73	0.05	0.07	-0.09	0.19					
Nint 150bid	75	0.03	0.23	0.08	0.41	-0.02	0.07	-0.16	0.13	-0.07	0.10	-0.27	0.13	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline digital ulcer net burden-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

3.82.7 SHAQ

Table 82.7.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.6413
Placebo	87	0.41	0.55	0.44	0.57	0.042	0.046	-0.048	0.132					
Nint 150bid	88	0.56	0.65	0.59	0.67	0.069	0.044	-0.017	0.156	0.028	0.064	-0.098	0.153	
Negative														
Placebo	58	0.66	0.64	0.63	0.71	0.018	0.054	-0.088	0.123					
Nint 150bid	58	0.42	0.60	0.52	0.64	0.092	0.056	-0.018	0.203	0.075	0.078	-0.079	0.228	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.7.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.3226
Placebo	35	0.38	0.48	0.44	0.55	0.062	0.069	-0.073	0.197					
Nint 150bid	29	0.35	0.49	0.40	0.51	0.020	0.079	-0.136	0.175	-0.042	0.104	-0.248	0.163	
Female														
Placebo	110	0.55	0.62	0.55	0.67	0.019	0.040	-0.060	0.099					
Nint 150bid	117	0.54	0.66	0.60	0.68	0.094	0.039	0.018	0.170	0.075	0.056	-0.035	0.184	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.7.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.1219
Placebo	109	0.47	0.56	0.45	0.57	-0.006	0.040	-0.084	0.073					
Nint 150bid	110	0.45	0.57	0.53	0.62	0.087	0.040	0.009	0.166	0.093	0.056	-0.018	0.204	
>=65														
Placebo	36	0.64	0.69	0.72	0.79	0.141	0.069	0.006	0.277					
Nint 150bid	36	0.68	0.79	0.66	0.75	0.059	0.070	-0.079	0.196	-0.083	0.098	-0.276	0.110	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.7.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
White														
Placebo	77	0.65	0.62	0.74	0.67	0.132	0.048	0.037	0.226					0.6813
Nint 150bid	87	0.63	0.70	0.72	0.72	0.133	0.045	0.045	0.221	0.002	0.065	-0.127	0.130	
Asian														
Placebo	60	0.31	0.48	0.28	0.50	-0.065	0.052	-0.168	0.037					
Nint 150bid	52	0.33	0.49	0.34	0.47	0.007	0.058	-0.106	0.121	0.073	0.077	-0.079	0.224	
Black or African American														
Placebo	7	0.55	0.68	0.46	0.78	-0.172	0.156	-0.480	0.136					
Nint 150bid	6	0.35	0.53	0.35	0.46	-0.021	0.161	-0.338	0.296	0.151	0.225	-0.292	0.593	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.7.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Asia														0.8141
Placebo	57	0.31	0.49	0.30	0.51	-0.055	0.054	-0.161	0.051					
Nint 150bid	51	0.30	0.44	0.31	0.43	0.008	0.059	-0.108	0.125	0.063	0.079	-0.093	0.219	
Europe														
Placebo	68	0.69	0.63	0.72	0.68	0.101	0.052	-0.001	0.203					
Nint 150bid	75	0.58	0.67	0.70	0.74	0.126	0.049	0.030	0.221	0.025	0.071	-0.115	0.164	
Canada and United States														
Placebo	15	0.43	0.57	0.55	0.72	0.034	0.111	-0.184	0.252					
Nint 150bid	11	0.69	0.73	0.80	0.73	0.136	0.120	-0.101	0.372	0.101	0.163	-0.220	0.423	
Rest of World														
Placebo	5	0.53	0.70	0.68	0.58	0.155	0.178	-0.196	0.505					
Nint 150bid	9	0.83	0.88	0.52	0.38	0.007	0.144	-0.278	0.291	-0.148	0.229	-0.599	0.303	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.7.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in HAQ-DI score at week 52 by SSC subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.8391
Placebo	70	0.63	0.67	0.69	0.72	0.097	0.050	-0.002	0.196					
Nint 150bid	72	0.71	0.70	0.78	0.70	0.153	0.050	0.054	0.252	0.056	0.070	-0.082	0.195	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	75	0.40	0.49	0.38	0.52	-0.026	0.048	-0.120	0.068					
Nint 150bid	74	0.30	0.48	0.35	0.54	0.010	0.049	-0.085	0.106	0.036	0.067	-0.096	0.169	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline HAQ-DI score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse impairment.

Table 82.7.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.9897
Placebo	85	2.52	2.39	2.44	2.57	-0.111	0.257	-0.618	0.396					
Nint 150bid	80	2.71	2.63	2.63	2.38	0.126	0.256	-0.379	0.631	0.237	0.363	-0.479	0.953	
Negative														
Placebo	56	2.69	2.48	2.46	2.53	-0.137	0.309	-0.746	0.473					
Nint 150bid	55	2.44	2.73	2.65	2.92	0.093	0.322	-0.541	0.727	0.230	0.447	-0.650	1.109	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.3093
Placebo	33	2.08	2.12	2.56	2.48	0.312	0.402	-0.480	1.103					
Nint 150bid	27	2.14	2.59	2.17	2.50	0.012	0.456	-0.887	0.911	-0.300	0.606	-1.493	0.894	
Female														
Placebo	108	2.75	2.49	2.41	2.58	-0.262	0.228	-0.711	0.187					
Nint 150bid	108	2.72	2.69	2.75	2.61	0.136	0.223	-0.303	0.575	0.398	0.318	-0.229	1.025	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.2027
Placebo	106	2.57	2.41	2.52	2.54	-0.088	0.229	-0.538	0.362					
Nint 150bid	102	2.61	2.73	2.88	2.67	0.348	0.229	-0.103	0.799	0.436	0.324	-0.201	1.073	
>=65														
Placebo	35	2.65	2.50	2.25	2.60	-0.222	0.386	-0.983	0.538					
Nint 150bid	33	2.58	2.52	1.88	2.18	-0.610	0.403	-1.403	0.183	-0.388	0.558	-1.487	0.711	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.3639
Placebo	72	2.89	2.41	2.84	2.51	0.090	0.281	-0.463	0.643					
Nint 150bid	76	3.06	2.87	3.13	2.69	0.377	0.264	-0.143	0.898	0.287	0.384	-0.469	1.044	
Asian														
Placebo	61	2.11	2.31	1.79	2.22	-0.568	0.284	-1.128	-0.008					
Nint 150bid	53	1.87	2.04	1.86	2.31	-0.303	0.320	-0.933	0.328	0.265	0.426	-0.573	1.104	
Black or African American														
Placebo	7	3.15	2.85	5.47	3.72	2.072	0.955	0.191	3.954					
Nint 150bid	5	3.79	3.87	3.57	2.28	0.372	0.971	-1.540	2.285	-1.700	1.359	-4.377	0.976	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.9026
Placebo	59	2.15	2.34	1.83	2.25	-0.555	0.291	-1.128	0.018					
Nint 150bid	52	1.89	2.06	1.73	2.17	-0.428	0.326	-1.070	0.213	0.127	0.434	-0.729	0.983	
Europe														
Placebo	63	3.30	2.53	3.20	2.55	0.298	0.306	-0.305	0.901					
Nint 150bid	67	2.91	2.70	3.30	2.56	0.531	0.281	-0.023	1.086	0.233	0.413	-0.582	1.047	
Canada and United States														
Placebo	16	1.42	1.55	2.18	3.24	0.073	0.623	-1.155	1.300					
Nint 150bid	12	2.79	3.63	2.19	2.87	-0.200	0.654	-1.488	1.088	-0.273	0.902	-2.050	1.504	
Rest of World														
Placebo	3	2.62	1.37	2.29	2.60	-0.299	1.257	-2.776	2.177					
Nint 150bid	4	6.21	2.93	4.71	4.25	0.837	1.256	-1.638	3.312	1.136	1.778	-2.366	4.639	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Pain VAS score at week 52 by SSc subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.5196
Placebo	69	2.88	2.41	2.98	2.65	0.229	0.289	-0.340	0.798					
Nint 150bid	66	3.51	2.81	3.22	2.52	0.266	0.295	-0.314	0.847	0.037	0.409	-0.768	0.843	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	72	2.31	2.42	1.98	2.37	-0.428	0.271	-0.962	0.106					
Nint 150bid	69	1.73	2.22	2.12	2.56	-0.027	0.279	-0.576	0.522	0.401	0.386	-0.360	1.162	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Pain VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.7698
Placebo	85	1.10	1.94	0.94	1.58	-0.272	0.278	-0.820	0.276					
Nint 150bid	80	1.96	2.51	3.22	2.95	1.600	0.278	1.053	2.147	1.872	0.395	1.093	2.650	
Negative														
Placebo	55	1.63	2.14	1.26	2.03	-0.212	0.336	-0.874	0.451					
Nint 150bid	54	1.54	2.72	3.36	3.27	1.844	0.350	1.155	2.532	2.055	0.485	1.099	3.011	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.9033
Placebo	33	0.53	1.11	0.59	1.21	-0.491	0.439	-1.356	0.373					
Nint 150bid	27	1.58	2.28	2.91	2.74	1.368	0.490	0.403	2.333	1.860	0.659	0.561	3.158	
Female														
Placebo	107	1.55	2.19	1.23	1.90	-0.173	0.246	-0.657	0.311					
Nint 150bid	107	1.84	2.67	3.36	3.15	1.777	0.242	1.300	2.254	1.950	0.345	1.271	2.629	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.6940
Placebo	105	1.33	2.00	0.91	1.43	-0.426	0.247	-0.912	0.060					
Nint 150bid	102	1.81	2.62	3.07	3.00	1.470	0.247	0.984	1.956	1.896	0.350	1.207	2.584	
>=65														
Placebo	35	1.22	2.16	1.50	2.46	0.238	0.417	-0.584	1.061					
Nint 150bid	32	1.72	2.53	3.91	3.25	2.409	0.440	1.543	3.275	2.171	0.607	0.976	3.367	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
0.7777														
White														
Placebo	71	1.41	2.06	1.17	1.84	-0.150	0.310	-0.760	0.460					
Nint 150bid	75	2.21	2.82	3.27	3.06	1.593	0.295	1.011	2.175	1.743	0.429	0.898	2.589	
Asian														
Placebo	61	0.88	1.56	0.89	1.60	-0.350	0.315	-0.970	0.271					
Nint 150bid	53	1.21	2.09	3.23	3.13	1.799	0.348	1.113	2.486	2.149	0.468	1.227	3.072	
Black or African American														
Placebo	7	3.22	3.26	1.99	2.78	-0.127	1.051	-2.197	1.942					
Nint 150bid	5	2.05	3.35	3.91	3.53	2.270	1.071	0.159	4.380	2.397	1.496	-0.551	5.345	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.7607
Placebo	59	0.89	1.58	0.90	1.62	-0.344	0.320	-0.975	0.286					
Nint 150bid	52	1.11	2.00	3.25	3.16	1.851	0.352	1.157	2.546	2.196	0.474	1.262	3.129	
Europe														
Placebo	63	1.78	2.41	1.39	2.01	-0.067	0.330	-0.716	0.582					
Nint 150bid	67	2.00	2.60	3.29	2.96	1.677	0.308	1.069	2.284	1.743	0.451	0.855	2.632	
Canada and United States														
Placebo	16	1.05	1.65	0.64	1.35	-0.509	0.674	-1.837	0.819					
Nint 150bid	12	2.67	3.64	2.98	3.35	1.029	0.721	-0.391	2.449	1.538	0.990	-0.413	3.489	
Rest of World														
Placebo	2	0.90	1.28	0.00	0.00	-1.158	1.692	-4.491	2.176					
Nint 150bid	3	5.22	3.67	5.01	5.09	2.493	1.653	-0.763	5.748	3.650	2.375	-1.028	8.328	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in GI involvement VAS score at week 52 by SSc subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.7977
Placebo	68	1.47	2.16	1.18	1.80	-0.176	0.314	-0.794	0.442					
Nint 150bid	65	2.41	2.76	3.63	3.15	1.855	0.324	1.217	2.494	2.031	0.451	1.144	2.919	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	72	1.15	1.91	0.97	1.76	-0.314	0.295	-0.895	0.268					
Nint 150bid	69	1.21	2.29	2.96	2.98	1.560	0.298	0.972	2.148	1.874	0.417	1.052	2.696	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline GI involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.8177
Placebo	85	2.44	2.68	2.52	2.50	0.032	0.249	-0.458	0.522					
Nint 150bid	80	2.59	2.24	2.76	2.45	0.337	0.248	-0.153	0.826	0.305	0.351	-0.388	0.997	
Negative														
Placebo	55	2.79	2.76	2.64	2.78	0.139	0.302	-0.457	0.734					
Nint 150bid	54	2.61	3.17	2.89	3.09	0.314	0.314	-0.305	0.933	0.175	0.436	-0.684	1.034	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.20 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.2046
Placebo	33	2.52	2.56	3.11	2.70	0.729	0.386	-0.032	1.489					
Nint 150bid	27	2.79	2.87	2.91	3.01	0.348	0.438	-0.515	1.210	-0.381	0.584	-1.531	0.769	
Female														
Placebo	107	2.60	2.76	2.39	2.56	-0.138	0.220	-0.571	0.296					
Nint 150bid	107	2.55	2.60	2.78	2.63	0.322	0.216	-0.104	0.747	0.459	0.308	-0.148	1.067	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.21 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.7195
Placebo	105	2.47	2.67	2.53	2.54	0.106	0.224	-0.335	0.546					
Nint 150bid	102	2.60	2.70	2.76	2.81	0.306	0.224	-0.134	0.747	0.201	0.316	-0.422	0.823	
>=65														
Placebo	35	2.89	2.84	2.68	2.82	-0.029	0.378	-0.773	0.715					
Nint 150bid	32	2.58	2.50	2.96	2.36	0.400	0.399	-0.387	1.186	0.429	0.550	-0.654	1.512	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.22 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														
Placebo	71	3.09	2.67	3.23	2.64	0.366	0.275	-0.175	0.907					0.5345
Nint 150bid	75	3.09	2.88	3.43	2.91	0.701	0.258	0.192	1.210	0.335	0.375	-0.404	1.074	
Asian														
Placebo	61	1.92	2.50	1.94	2.40	-0.249	0.277	-0.795	0.298					
Nint 150bid	53	1.93	2.26	1.84	1.96	-0.288	0.309	-0.897	0.320	-0.040	0.413	-0.853	0.773	
Black or African American														
Placebo	7	2.50	3.68	2.23	3.15	0.065	0.918	-1.742	1.872					
Nint 150bid	5	2.39	1.47	3.89	3.62	1.438	0.944	-0.422	3.298	1.373	1.316	-1.221	3.966	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.23 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.0875
Placebo	59	1.92	2.53	1.95	2.44	-0.248	0.279	-0.798	0.302					
Nint 150bid	52	1.90	2.27	1.83	1.98	-0.285	0.310	-0.895	0.325	-0.037	0.414	-0.854	0.779	
Europe														
Placebo	63	3.41	2.65	3.58	2.53	0.607	0.292	0.032	1.182					
Nint 150bid	67	2.77	2.54	3.30	2.75	0.657	0.269	0.128	1.187	0.050	0.396	-0.729	0.830	
Canada and United States														
Placebo	16	1.62	2.59	1.32	2.51	-0.489	0.593	-1.657	0.679					
Nint 150bid	12	4.00	3.70	3.41	3.74	0.385	0.627	-0.851	1.621	0.874	0.866	-0.833	2.580	
Rest of World														
Placebo	2	3.49	4.94	1.51	2.13	-1.606	1.480	-4.522	1.309					
Nint 150bid	3	5.33	3.01	6.79	1.05	3.478	1.440	0.642	6.314	5.085	2.067	1.014	9.156	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.24 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Lung involvement VAS score at week 52 by SSc subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.2258
Placebo	68	2.67	2.62	2.60	2.52	0.072	0.281	-0.481	0.625					
Nint 150bid	65	3.30	2.83	3.49	2.63	0.680	0.287	0.116	1.245	0.609	0.400	-0.179	1.396	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	72	2.49	2.80	2.55	2.70	0.072	0.263	-0.445	0.590					
Nint 150bid	69	1.93	2.29	2.21	2.64	0.014	0.269	-0.515	0.543	-0.058	0.375	-0.796	0.679	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Lung involvement VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.25 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.4759
Placebo	85	2.77	2.91	2.16	2.33	-0.582	0.273	-1.119	-0.044					
Nint 150bid	79	2.71	2.89	3.12	2.94	0.475	0.274	-0.064	1.014	1.056	0.386	0.295	1.817	
Negative														
Placebo	55	3.32	3.25	2.72	2.81	-0.245	0.335	-0.905	0.414					
Nint 150bid	54	2.66	3.19	3.15	3.48	0.371	0.345	-0.309	1.051	0.616	0.481	-0.332	1.564	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.26 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.2031
Placebo	33	2.71	2.72	2.98	2.54	0.327	0.423	-0.506	1.160					
Nint 150bid	27	3.01	3.38	3.53	3.48	0.516	0.480	-0.430	1.462	0.189	0.640	-1.072	1.450	
Female														
Placebo	107	3.07	3.15	2.19	2.52	-0.704	0.243	-1.183	-0.225					
Nint 150bid	106	2.61	2.91	3.03	3.07	0.413	0.238	-0.056	0.882	1.117	0.341	0.445	1.788	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.27 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	
<65														0.5580
Placebo	105	3.14	3.09	2.39	2.54	-0.572	0.246	-1.057	-0.087					
Nint 150bid	102	2.89	3.09	3.24	3.21	0.422	0.244	-0.060	0.903	0.994	0.347	0.311	1.677	
>=65														
Placebo	35	2.53	2.92	2.38	2.57	-0.103	0.419	-0.928	0.723					
Nint 150bid	31	2.03	2.64	2.75	2.93	0.479	0.448	-0.404	1.361	0.582	0.611	-0.623	1.786	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.28 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														
Placebo	71	3.15	2.85	2.51	2.56	-0.389	0.303	-0.985	0.208					
Nint 150bid	74	3.24	3.21	3.96	3.27	1.020	0.284	0.459	1.580	1.408	0.415	0.591	2.225	0.1420
Asian														
Placebo	61	2.74	3.21	2.26	2.49	-0.525	0.301	-1.118	0.067					
Nint 150bid	53	1.78	2.46	1.89	2.60	-0.338	0.341	-1.009	0.333	0.187	0.455	-0.709	1.083	
Black or African American														
Placebo	7	2.54	2.92	2.38	3.25	-0.099	1.015	-2.099	1.901					
Nint 150bid	5	2.73	1.20	3.45	3.12	0.707	1.028	-1.319	2.732	0.806	1.445	-2.041	3.652	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.29 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.1227
Placebo	59	2.68	3.18	2.26	2.53	-0.523	0.305	-1.123	0.078					
Nint 150bid	52	1.70	2.41	1.76	2.48	-0.454	0.344	-1.132	0.225	0.069	0.459	-0.836	0.974	
Europe														
Placebo	63	3.68	2.93	2.95	2.58	-0.260	0.324	-0.898	0.379					
Nint 150bid	66	2.91	2.90	3.92	3.14	1.074	0.297	0.488	1.661	1.334	0.439	0.468	2.200	
Canada and United States														
Placebo	16	1.66	2.60	0.98	1.84	-0.748	0.660	-2.048	0.552					
Nint 150bid	12	4.31	3.84	3.62	3.57	0.132	0.690	-1.226	1.491	0.881	0.959	-1.009	2.771	
Rest of World														
Placebo	2	1.02	1.45	0.48	0.68	-1.381	1.622	-4.577	1.814					
Nint 150bid	3	8.43	1.24	8.00	2.17	2.523	1.622	-0.673	5.719	3.905	2.310	-0.647	8.456	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.30 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Vascular VAS score at week 52 by SSc subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														
Placebo	68	3.37	3.10	2.46	2.40	-0.528	0.312	-1.142	0.086					
Nint 150bid	64	3.71	3.11	3.79	3.09	0.551	0.319	-0.078	1.181	1.079	0.442	0.208	1.951	0.5349
Limited cutaneous SSc														
Placebo	72	2.63	2.97	2.32	2.67	-0.374	0.291	-0.948	0.200					
Nint 150bid	69	1.74	2.58	2.56	3.10	0.328	0.298	-0.259	0.915	0.702	0.415	-0.115	1.519	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Vascular VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.31 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.2336
Placebo	85	1.71	2.67	1.30	2.16	-0.209	0.258	-0.718	0.300					
Nint 150bid	80	1.47	2.52	1.90	2.77	0.682	0.258	0.174	1.189	0.891	0.365	0.171	1.611	
Negative														
Placebo	55	1.22	2.42	1.43	2.56	0.204	0.313	-0.413	0.821					
Nint 150bid	53	1.00	2.24	1.65	2.92	0.399	0.330	-0.251	1.049	0.195	0.455	-0.701	1.090	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.32 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.8181
Placebo	33	1.06	1.88	1.52	2.38	0.237	0.404	-0.558	1.033					
Nint 150bid	27	1.52	2.75	2.40	3.21	0.750	0.458	-0.151	1.652	0.513	0.610	-0.690	1.715	
Female														
Placebo	107	1.66	2.75	1.30	2.31	-0.138	0.230	-0.591	0.316					
Nint 150bid	106	1.22	2.34	1.66	2.71	0.535	0.228	0.087	0.983	0.672	0.324	0.033	1.311	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.33 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.8057
Placebo	105	1.67	2.63	1.46	2.35	-0.047	0.233	-0.506	0.413					
Nint 150bid	101	1.51	2.64	1.90	2.83	0.546	0.234	0.085	1.006	0.592	0.330	-0.058	1.243	
>=65														
Placebo	35	1.07	2.39	1.07	2.24	-0.057	0.393	-0.832	0.719					
Nint 150bid	32	0.57	1.31	1.52	2.81	0.699	0.419	-0.126	1.523	0.755	0.573	-0.373	1.883	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.34 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
White														
Placebo	71	1.47	2.28	1.31	2.26	-0.032	0.282	-0.588	0.524					0.8570
Nint 150bid	74	1.27	2.48	1.87	2.78	0.599	0.269	0.070	1.128	0.631	0.390	-0.137	1.399	
Asian														
Placebo	61	1.53	2.92	1.18	2.17	-0.319	0.286	-0.882	0.243					
Nint 150bid	53	1.21	2.38	1.54	2.78	0.434	0.318	-0.193	1.061	0.753	0.428	-0.091	1.597	
Black or African American														
Placebo	7	2.09	2.71	3.84	3.67	2.185	0.948	0.317	4.053					
Nint 150bid	5	1.47	1.84	3.56	3.81	2.156	0.977	0.230	4.082	-0.029	1.362	-2.712	2.654	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.35 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.3133
Placebo	59	1.59	2.96	1.23	2.19	-0.312	0.294	-0.892	0.268					
Nint 150bid	52	1.08	2.19	1.40	2.63	0.382	0.326	-0.261	1.025	0.694	0.441	-0.174	1.562	
Europe														
Placebo	63	1.73	2.41	1.66	2.59	0.201	0.305	-0.399	0.801					
Nint 150bid	67	1.35	2.52	2.19	2.98	0.831	0.284	0.271	1.391	0.630	0.417	-0.191	1.451	
Canada and United States														
Placebo	16	0.62	1.56	0.91	1.78	0.170	0.624	-1.058	1.398					
Nint 150bid	12	1.45	2.72	1.07	2.37	-0.492	0.661	-1.795	0.810	-0.662	0.909	-2.452	1.128	
Rest of World														
Placebo	2	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.528	1.569	-3.621	2.565					
Nint 150bid	2	3.06	4.33	5.41		3.396	2.089	-0.719	7.510	3.924	2.616	-1.228	9.075	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.36 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Digital ulcer VAS score at week 52 by SSc subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.0083
Placebo	68	1.99	2.83	1.53	2.33	-0.085	0.289	-0.655	0.484					
Nint 150bid	64	1.95	2.81	2.84	3.08	1.328	0.295	0.748	1.909	1.413	0.409	0.608	2.219	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	72	1.07	2.25	1.20	2.32	-0.010	0.269	-0.540	0.520					
Nint 150bid	69	0.66	1.80	0.92	2.24	-0.083	0.275	-0.625	0.459	-0.073	0.382	-0.825	0.679	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Digital ulcer VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.37 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.4912
Placebo	85	3.52	2.71	3.28	2.48	-0.218	0.258	-0.725	0.290					
Nint 150bid	80	3.70	2.52	3.67	2.53	0.215	0.258	-0.293	0.724	0.433	0.365	-0.286	1.152	
Negative														
Placebo	55	3.71	2.82	3.28	3.02	-0.217	0.314	-0.835	0.401					
Nint 150bid	54	3.25	3.05	3.19	3.05	-0.185	0.326	-0.828	0.458	0.032	0.453	-0.860	0.924	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.38 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Male														0.3349
Placebo	33	3.46	2.68	3.43	2.46	0.119	0.404	-0.677	0.915					
Nint 150bid	27	4.30	2.80	3.58	2.82	-0.126	0.458	-1.029	0.776	-0.245	0.611	-1.449	0.959	
Female														
Placebo	107	3.64	2.78	3.23	2.78	-0.323	0.230	-0.776	0.130					
Nint 150bid	107	3.32	2.71	3.46	2.73	0.101	0.226	-0.345	0.546	0.424	0.323	-0.211	1.060	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.39 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65)/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
<65														0.5942
Placebo	105	3.70	2.80	3.43	2.75	-0.159	0.232	-0.616	0.299					
Nint 150bid	102	3.58	2.73	3.48	2.78	0.028	0.232	-0.430	0.486	0.187	0.329	-0.460	0.834	
>=65														
Placebo	35	3.29	2.58	2.86	2.53	-0.381	0.393	-1.155	0.394					
Nint 150bid	32	3.32	2.84	3.50	2.62	0.158	0.415	-0.659	0.974	0.539	0.571	-0.587	1.664	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.40 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
White														
Placebo	71	4.09	2.59	4.25	2.78	0.448	0.282	-0.108	1.004					0.4267
Nint 150bid	75	4.07	2.77	4.06	2.68	0.333	0.266	-0.191	0.858	-0.114	0.386	-0.875	0.646	
Asian														
Placebo	61	2.99	2.75	2.30	2.23	-0.950	0.286	-1.512	-0.388					
Nint 150bid	53	2.74	2.58	2.67	2.71	-0.313	0.319	-0.942	0.315	0.637	0.426	-0.202	1.475	
Black or African American														
Placebo	7	3.05	2.93	3.37	3.10	0.146	0.938	-1.700	1.993					
Nint 150bid	5	3.45	2.78	3.87	2.32	0.356	0.976	-1.567	2.279	0.210	1.354	-2.457	2.876	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.41 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSC VAS score at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Asia														0.3032
Placebo	59	2.98	2.76	2.30	2.27	-0.955	0.290	-1.528	-0.383					
Nint 150bid	52	2.63	2.49	2.59	2.69	-0.328	0.324	-0.966	0.309	0.627	0.432	-0.223	1.477	
Europe														
Placebo	63	4.63	2.56	4.53	2.66	0.499	0.305	-0.101	1.098					
Nint 150bid	67	3.87	2.54	4.12	2.61	0.382	0.280	-0.170	0.934	-0.117	0.411	-0.927	0.694	
Canada and United States														
Placebo	16	1.93	2.01	2.79	2.92	0.196	0.614	-1.013	1.406					
Nint 150bid	12	4.72	3.61	3.40	3.03	-0.415	0.652	-1.699	0.869	-0.612	0.899	-2.383	1.160	
Rest of World														
Placebo	2	2.49	0.97	1.52	1.18	-1.530	1.545	-4.573	1.513					
Nint 150bid	3	6.24	3.65	5.11	0.33	1.077	1.479	-1.835	3.989	2.607	2.145	-1.618	6.832	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSC VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

Table 82.7.42 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Overall severity SSc VAS score at week 52 by SSc subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.1898
Placebo	68	4.01	2.92	3.57	2.54	-0.193	0.292	-0.768	0.382					
Nint 150bid	65	4.34	2.62	4.32	2.62	0.472	0.298	-0.114	1.059	0.665	0.413	-0.148	1.479	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	72	3.21	2.53	3.02	2.82	-0.233	0.274	-0.772	0.305					
Nint 150bid	69	2.75	2.65	2.76	2.64	-0.314	0.280	-0.865	0.237	-0.081	0.388	-0.846	0.684	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Overall severity SSc VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to more severe limitations.

3.82.8 FACIT

Table 82.8.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.3111
Placebo	89	43.5	9.0	44.4	10.3	0.47	0.75	-1.00	1.95					
Nint 150bid	88	45.5	9.9	46.3	9.3	1.43	0.74	-0.03	2.89	0.95	1.06	-1.12	3.03	
Negative														
Placebo	57	46.2	10.9	46.6	12.1	0.81	0.92	-1.00	2.62					
Nint 150bid	59	45.8	9.2	45.5	11.0	0.05	0.94	-1.79	1.90	-0.76	1.31	-3.34	1.83	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 82.8.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Male														0.0947
Placebo	37	44.7	9.4	46.4	10.3	2.18	1.13	-0.05	4.41					
Nint 150bid	30	45.2	9.0	44.3	10.6	-0.07	1.32	-2.68	2.53	-2.25	1.74	-5.68	1.18	
Female														
Placebo	109	44.5	10.0	44.9	11.3	0.06	0.67	-1.27	1.39					
Nint 150bid	117	45.7	9.7	46.4	9.8	1.12	0.65	-0.15	2.39	1.06	0.93	-0.78	2.90	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 82.8.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
<65														0.0742
Placebo	109	43.6	9.3	44.2	10.7	0.05	0.67	-1.27	1.37					
Nint 150bid	112	44.7	9.1	45.4	9.9	1.18	0.66	-0.12	2.48	1.13	0.94	-0.72	2.98	
>=65														
Placebo	37	47.3	11.0	48.5	11.6	2.29	1.16	0.02	4.57					
Nint 150bid	35	48.4	10.5	48.1	9.9	-0.01	1.21	-2.40	2.38	-2.31	1.67	-5.59	0.98	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 82.8.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
White														
Placebo	78	47.1	8.9	49.0	10.6	2.06	0.81	0.47	3.65					
Nint 150bid	88	46.9	10.0	47.3	10.4	1.33	0.75	-0.15	2.82	-0.73	1.10	-2.89	1.44	0.4414
Asian														
Placebo	60	41.2	9.4	41.1	10.0	-1.06	0.90	-2.82	0.70					
Nint 150bid	53	43.7	8.7	44.0	8.9	0.39	0.97	-1.51	2.30	1.46	1.31	-1.12	4.03	
Black or African American														
Placebo	7	43.2	15.2	44.1	12.4	-0.91	2.64	-6.11	4.29					
Nint 150bid	5	44.7	8.5	44.8	11.7	-0.25	2.99	-6.14	5.63	0.66	3.99	-7.20	8.52	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 82.8.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.7082
Placebo	57	41.1	9.6	41.3	10.0	-0.69	0.93	-2.52	1.13					
Nint 150bid	52	43.5	8.6	43.8	8.9	0.42	0.98	-1.52	2.35	1.11	1.34	-1.53	3.75	
Europe														
Placebo	68	48.4	8.2	49.6	10.7	1.88	0.88	0.14	3.62					
Nint 150bid	74	45.9	9.7	47.0	10.1	1.26	0.82	-0.36	2.88	-0.62	1.20	-2.99	1.75	
Canada and United States														
Placebo	16	40.6	10.5	42.7	10.2	-0.45	1.80	-3.99	3.09					
Nint 150bid	12	49.7	10.5	48.9	13.5	1.11	2.00	-2.82	5.04	1.56	2.69	-3.75	6.87	
Rest of World														
Placebo	5	43.3	12.6	46.0	13.1	2.37	3.00	-3.53	8.27					
Nint 150bid	9	50.1	10.1	46.4	8.1	0.77	2.43	-4.02	5.55	-1.60	3.86	-9.21	6.00	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 82.8.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part I (FACIT Dyspnoea Limitations Score) at week 52 by SSc subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.1748
Placebo	71	44.4	10.2	45.5	10.5	0.45	0.85	-1.22	2.12					
Nint 150bid	72	46.9	9.7	47.7	10.2	1.90	0.85	0.23	3.58	1.45	1.20	-0.90	3.81	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	75	44.7	9.5	45.1	11.5	0.77	0.80	-0.81	2.34					
Nint 150bid	75	44.4	9.3	44.5	9.5	-0.02	0.80	-1.60	1.56	-0.79	1.13	-3.01	1.44	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Dyspnoea Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to worse dyspnoea.

Table 82.8.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.9287
Placebo	89	43.6	9.2	44.4	10.1	0.34	0.73	-1.10	1.78					
Nint 150bid	89	45.4	9.4	46.7	9.8	1.99	0.71	0.59	3.40	1.65	1.02	-0.36	3.66	
Negative														
Placebo	58	46.9	10.6	45.3	10.5	-0.66	0.88	-2.39	1.08					
Nint 150bid	59	44.8	9.1	45.9	10.2	1.14	0.90	-0.63	2.92	1.80	1.26	-0.68	4.28	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 82.8.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Male														0.1898
Placebo	37	44.3	8.1	45.1	9.4	1.37	1.09	-0.77	3.51					
Nint 150bid	30	44.4	8.6	44.9	9.3	1.23	1.27	-1.27	3.73	-0.14	1.67	-3.43	3.15	
Female														
Placebo	110	45.1	10.4	44.7	10.5	-0.59	0.65	-1.88	0.70					
Nint 150bid	118	45.4	9.4	46.7	10.1	1.77	0.62	0.54	2.99	2.36	0.90	0.58	4.13	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 82.8.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
<65														0.7000
Placebo	110	44.2	9.5	44.0	9.9	-0.34	0.65	-1.61	0.94					
Nint 150bid	112	44.3	9.2	45.4	9.8	1.57	0.65	0.30	2.84	1.91	0.91	0.11	3.71	
>=65														
Placebo	37	47.0	10.7	47.1	11.0	0.77	1.13	-1.46	2.99					
Nint 150bid	36	48.0	8.9	49.2	9.8	1.96	1.13	-0.26	4.19	1.20	1.59	-1.94	4.33	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 82.8.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]	
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower Upper		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower Upper			
White															
Placebo	78	47.9	8.3	48.4	9.5	0.84	0.79	-0.73	2.40						0.8871
Nint 150bid	89	46.7	9.7	48.2	9.9	2.41	0.72	0.99	3.83	1.58	1.07	-0.52	3.68		
Asian															
Placebo	61	41.1	9.9	41.0	9.6	-0.90	0.85	-2.59	0.78						
Nint 150bid	53	42.7	8.0	43.7	9.2	0.97	0.93	-0.87	2.80	1.87	1.25	-0.59	4.33		
Black or African American															
Placebo	7	43.8	14.0	43.3	10.3	-2.63	2.56	-7.67	2.41						
Nint 150bid	5	45.9	10.4	43.2	13.6	-2.73	2.90	-8.45	2.98	-0.11	3.87	-7.73	7.52		

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 82.8.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Asia														0.9947
Placebo	58	40.9	10.1	41.2	9.7	-0.54	0.89	-2.29	1.21					
Nint 150bid	52	42.3	7.7	43.4	9.1	1.01	0.96	-0.88	2.90	1.55	1.29	-0.99	4.09	
Europe														
Placebo	68	49.1	7.7	48.8	9.6	0.60	0.87	-1.12	2.32					
Nint 150bid	75	45.8	9.2	47.7	9.8	2.31	0.79	0.74	3.87	1.71	1.17	-0.60	4.02	
Canada and United States														
Placebo	16	41.4	10.3	42.7	9.2	-1.04	1.75	-4.49	2.40					
Nint 150bid	12	49.9	11.6	49.0	13.6	1.24	1.95	-2.60	5.08	2.29	2.63	-2.88	7.46	
Rest of World														
Placebo	5	46.1	11.1	45.9	10.3	-0.03	2.93	-5.79	5.73					
Nint 150bid	9	50.5	10.6	48.2	7.5	1.28	2.37	-3.39	5.95	1.31	3.76	-6.09	8.72	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

Table 82.8.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in FACIT Part II (FACIT Functional Limitations Score) at week 52 by SSc subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.1302
Placebo	71	45.2	10.3	45.4	10.2	0.21	0.81	-1.39	1.80					
Nint 150bid	73	47.0	9.2	49.1	10.2	3.16	0.81	1.58	4.75	2.96	1.14	0.72	5.19	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	76	44.6	9.4	44.3	10.2	-0.28	0.77	-1.80	1.23					
Nint 150bid	75	43.4	9.0	43.9	9.1	0.28	0.77	-1.24	1.81	0.57	1.09	-1.57	2.71	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline FACIT Functional Limitations Score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A high score corresponds to increased functional limitations.

3.82.9 EQ-5D-5L VAS score

Table 82.9.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Positive														0.2911
Placebo	89	68.66	17.93	70.93	20.81	1.84	1.90	-1.90	5.58					
Nint 150bid	89	68.19	18.67	67.64	17.76	-2.24	1.85	-5.88	1.40	-4.08	2.65	-9.30	1.14	
Negative														
Placebo	59	67.02	20.37	66.91	20.63	-1.68	2.25	-6.10	2.74					
Nint 150bid	60	68.98	22.71	67.62	21.54	-1.33	2.34	-5.94	3.28	0.35	3.24	-6.03	6.74	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 82.9.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Male														0.4742
Placebo	37	67.38	19.98	65.66	19.95	-3.29	2.82	-8.85	2.26					
Nint 150bid	30	64.87	20.28	65.36	19.22	-3.01	3.32	-9.54	3.52	0.28	4.35	-8.29	8.85	
Female														
Placebo	111	68.22	18.60	70.55	20.99	1.66	1.69	-1.67	5.00					
Nint 150bid	119	69.43	20.31	68.17	19.26	-1.60	1.61	-4.77	1.58	-3.26	2.34	-7.86	1.34	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 82.9.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
<65														0.0390
Placebo	110	67.53	18.60	70.09	20.79	1.74	1.69	-1.58	5.06					
Nint 150bid	113	70.19	19.03	67.87	17.90	-3.06	1.67	-6.34	0.23	-4.80	2.38	-9.48	-0.12	
>=65														
Placebo	38	69.39	19.89	66.91	20.78	-3.34	2.82	-8.89	2.21					
Nint 150bid	36	63.25	23.44	66.91	23.12	1.72	2.94	-4.07	7.51	5.06	4.08	-2.99	13.10	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 82.9.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
White														0.7920
Placebo	78	63.90	18.22	63.79	22.82	-2.46	2.05	-6.49	1.57					
Nint 150bid	89	64.53	20.59	64.55	20.96	-3.20	1.88	-6.90	0.51	-0.73	2.76	-6.18	4.71	
Asian														
Placebo	62	73.08	18.07	74.08	16.91	2.72	2.17	-1.55	7.00					
Nint 150bid	53	75.32	18.16	71.98	16.09	-0.66	2.45	-5.49	4.17	-3.39	3.25	-9.79	3.02	
Black or African American														
Placebo	7	71.43	24.62	81.67	16.02	10.59	6.72	-2.65	23.82					
Nint 150bid	6	68.00	23.63	74.33	11.13	5.97	6.81	-7.45	19.38	-4.62	9.58	-23.48	14.24	

[1] [2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 82.9.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Asia														0.5470
Placebo	59	72.47	18.16	73.59	17.16	2.65	2.23	-1.75	7.04					
Nint 150bid	52	75.62	18.21	71.91	16.27	-0.88	2.49	-5.79	4.03	-3.53	3.32	-10.07	3.02	
Europe														
Placebo	68	61.09	18.17	61.53	22.86	-3.77	2.23	-8.15	0.62					
Nint 150bid	76	65.07	19.33	64.38	20.72	-2.86	2.03	-6.86	1.14	0.91	2.99	-4.98	6.79	
Canada and United States														
Placebo	16	81.25	12.58	81.54	15.33	5.78	4.63	-3.33	14.90					
Nint 150bid	12	69.67	26.81	71.91	19.81	-0.79	5.01	-10.66	9.08	-6.57	6.79	-19.94	6.79	
Rest of World														
Placebo	5	67.00	19.87	76.60	15.90	8.74	7.47	-5.98	23.45					
Nint 150bid	9	55.00	19.69	65.00	17.56	-0.30	6.22	-12.55	11.95	-9.04	9.72	-28.17	10.10	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A lower score corresponds to worse health.

Table 82.9.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by SSC subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.1602
Placebo	72	64.76	17.70	69.23	19.91	2.35	2.13	-1.85	6.55					
Nint 150bid	74	64.35	19.73	64.73	18.24	-2.94	2.10	-7.08	1.20	-5.29	2.97	-11.14	0.57	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	76	71.08	19.57	69.26	21.60	-1.35	2.00	-5.29	2.59					
Nint 150bid	75	72.61	20.18	70.32	19.83	-0.86	2.03	-4.86	3.14	0.49	2.83	-5.08	6.07	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline EQ-5D-5L VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). A lower score corresponds to worse health.

3.82.10 Global VAS score

Table 82.10.1 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
Positive														0.1112
Placebo	88	6.24	1.98	6.74	2.20	0.50	0.24	0.04	0.96					
Nint 150bid	88	5.88	2.00	5.96	2.18	-0.24	0.23	-0.69	0.21	-0.74	0.33	-1.38	-0.09	
Negative														
Placebo	59	6.33	1.97	5.86	2.40	-0.49	0.28	-1.04	0.06					
Nint 150bid	60	6.53	2.06	6.03	2.40	-0.40	0.29	-0.96	0.17	0.09	0.40	-0.70	0.88	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 82.10.2 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Male														0.2791
Placebo	37	6.11	1.76	6.32	2.11	0.12	0.35	-0.56	0.81					
Nint 150bid	30	5.59	1.82	6.33	1.99	0.27	0.41	-0.54	1.07	0.14	0.54	-0.91	1.20	
Female														
Placebo	110	6.33	2.04	6.39	2.40	0.08	0.21	-0.34	0.49					
Nint 150bid	118	6.28	2.08	5.90	2.32	-0.44	0.20	-0.83	-0.05	-0.52	0.29	-1.09	0.05	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 82.10.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	
<65														0.6202
Placebo	109	6.08	2.04	6.35	2.26	0.17	0.21	-0.25	0.58					
Nint 150bid	112	6.27	2.06	6.06	2.24	-0.30	0.21	-0.71	0.10	-0.47	0.30	-1.06	0.11	
>=65														
Placebo	38	6.83	1.64	6.43	2.51	-0.13	0.35	-0.82	0.56					
Nint 150bid	36	5.73	1.97	5.76	2.33	-0.31	0.36	-1.02	0.41	-0.18	0.51	-1.18	0.82	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 82.10.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	
0.6779														
White														
Placebo	78	5.99	1.85	5.95	2.46	-0.15	0.25	-0.65	0.35					
Nint 150bid	89	5.99	2.02	5.87	2.30	-0.35	0.23	-0.81	0.11	-0.19	0.34	-0.87	0.48	
Asian														
Placebo	62	6.67	1.97	6.79	2.12	0.33	0.27	-0.21	0.86					
Nint 150bid	53	6.42	2.16	6.09	2.22	-0.34	0.30	-0.93	0.26	-0.66	0.41	-1.46	0.14	
Black or African American														
Placebo	6	6.55	2.79	7.19	1.63	0.66	0.91	-1.14	2.46					
Nint 150bid	5	6.19	1.18	6.53	2.50	0.21	0.93	-1.61	2.04	-0.44	1.30	-3.01	2.12	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 82.10.5 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Asia														0.6426
Placebo	59	6.59	1.98	6.82	2.07	0.41	0.28	-0.13	0.96					
Nint 150bid	52	6.42	2.18	6.14	2.21	-0.28	0.30	-0.88	0.32	-0.69	0.41	-1.50	0.12	
Europe														
Placebo	68	5.75	1.81	5.65	2.40	-0.40	0.27	-0.94	0.13					
Nint 150bid	75	6.06	1.86	5.78	2.33	-0.43	0.25	-0.92	0.07	-0.02	0.37	-0.75	0.70	
Canada and United States														
Placebo	15	7.65	1.88	7.60	1.49	0.75	0.59	-0.41	1.91					
Nint 150bid	12	6.61	2.37	6.65	2.33	0.05	0.62	-1.16	1.27	-0.70	0.85	-2.37	0.97	
Rest of World														
Placebo	5	5.67	1.92	6.78	3.47	0.79	0.92	-1.01	2.60					
Nint 150bid	9	4.51	1.72	5.88	1.79	0.19	0.77	-1.33	1.71	-0.60	1.20	-2.96	1.76	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 82.10.6 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Patient global VAS score at week 52 by SSc subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo				p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.0794
Placebo	71	5.83	1.88	6.58	2.10	0.50	0.27	-0.02	1.02					
Nint 150bid	74	5.56	1.87	5.70	2.30	-0.38	0.26	-0.89	0.14	-0.87	0.37	-1.60	-0.15	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	76	6.69	1.97	6.20	2.49	-0.25	0.25	-0.74	0.23					
Nint 150bid	74	6.71	2.06	6.26	2.20	-0.24	0.25	-0.73	0.26	0.02	0.35	-0.67	0.70	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Patient global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 82.10.7 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 52 by ATA status - Treated set (non-MMF population)

ATA status/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Positive														0.4515
Placebo	89	5.90	2.01	6.51	1.92	0.34	0.21	-0.08	0.76					
Nint 150bid	89	6.15	2.13	6.11	2.10	-0.16	0.21	-0.57	0.24	-0.51	0.30	-1.09	0.08	
Negative														
Placebo	58	6.56	1.88	6.43	2.19	0.03	0.25	-0.47	0.53					
Nint 150bid	60	6.54	2.12	6.28	2.11	-0.12	0.26	-0.64	0.40	-0.15	0.36	-0.87	0.57	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 82.10.8 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 52 by gender - Treated set (non-MMF population)

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Male														0.2507
Placebo	37	6.23	1.87	5.98	2.31	-0.30	0.31	-0.92	0.31					
Nint 150bid	30	5.77	2.23	5.83	1.93	-0.20	0.37	-0.92	0.53	0.10	0.48	-0.85	1.06	
Female														
Placebo	110	6.14	2.02	6.66	1.90	0.40	0.19	0.03	0.77					
Nint 150bid	119	6.44	2.09	6.26	2.13	-0.13	0.18	-0.49	0.23	-0.53	0.26	-1.05	-0.01	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 82.10.9 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 52 by age - Treated set (non-MMF population)

Age (<65 / >=65) / Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	
<65														0.8749
Placebo	109	6.09	2.07	6.53	2.02	0.32	0.19	-0.05	0.69					
Nint 150bid	113	6.27	2.09	6.30	2.05	-0.02	0.19	-0.39	0.34	-0.34	0.27	-0.87	0.18	
>=65														
Placebo	38	6.38	1.69	6.33	2.08	-0.07	0.31	-0.69	0.54					
Nint 150bid	36	6.40	2.25	5.80	2.21	-0.50	0.33	-1.14	0.14	-0.43	0.45	-1.32	0.47	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 82.10.10 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 52 by race - Treated set (non-MMF population)

Race/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
White														0.1123
Placebo	78	6.27	1.94	6.30	2.06	-0.01	0.23	-0.46	0.43					
Nint 150bid	89	6.04	2.04	5.97	2.01	-0.23	0.21	-0.65	0.18	-0.22	0.31	-0.83	0.39	
Asian														
Placebo	61	5.98	2.05	6.79	1.86	0.60	0.24	0.12	1.07					
Nint 150bid	53	6.68	2.28	6.34	2.27	-0.12	0.27	-0.66	0.42	-0.71	0.37	-1.44	0.01	
Black or African American														
Placebo	7	6.38	2.07	5.38	2.96	-0.84	0.75	-2.32	0.64					
Nint 150bid	6	6.58	1.69	7.12	1.44	0.73	0.76	-0.76	2.23	1.57	1.07	-0.53	3.68	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 82.10.11 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 52 by region - Treated set (non-MMF population)

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		95% confidence interval		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	Adjusted [1] mean	SE	Lower	Upper	
Asia														0.3866
Placebo	58	5.91	2.08	6.74	1.90	0.57	0.25	0.07	1.06					
Nint 150bid	52	6.66	2.30	6.37	2.29	-0.08	0.28	-0.62	0.47	-0.64	0.37	-1.38	0.09	
Europe														
Placebo	68	6.15	1.83	5.99	2.14	-0.30	0.24	-0.78	0.18					
Nint 150bid	76	6.10	1.95	5.94	1.94	-0.23	0.23	-0.68	0.21	0.07	0.33	-0.58	0.72	
Canada and United States														
Placebo	16	7.44	1.72	7.47	1.80	0.81	0.51	-0.19	1.82					
Nint 150bid	12	7.43	1.85	7.56	1.83	0.50	0.56	-0.61	1.60	-0.32	0.75	-1.80	1.16	
Rest of World														
Placebo	5	5.14	2.35	6.50	1.67	0.72	0.83	-0.92	2.35					
Nint 150bid	9	4.47	1.56	5.05	1.80	-0.64	0.70	-2.02	0.73	-1.36	1.08	-3.48	0.76	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.

Table 82.10.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in Physician global VAS score at week 52 by SSC subtype - Treated set (non-MMF population)

SSc subtype/ Treatment	Number analysed	Baseline		Week 52		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs Placebo		p-value for treatment-by- y-visit-by- subgroup interaction [2]		
		Mean	SD	Mean	SD	Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval		Adjusted [1] mean	SE		95% confidence interval	
								Lower	Upper			Lower	Upper	
Diffuse cutaneous SSc														0.8208
Placebo	71	5.66	1.94	6.05	1.98	-0.02	0.24	-0.49	0.46					
Nint 150bid	74	5.61	2.01	5.73	2.29	-0.31	0.24	-0.77	0.16	-0.29	0.33	-0.95	0.37	
Limited cutaneous SSc														
Placebo	76	6.63	1.91	6.84	2.01	0.40	0.22	-0.04	0.84					
Nint 150bid	75	6.99	2.02	6.58	1.83	0.01	0.23	-0.44	0.46	-0.39	0.32	-1.02	0.23	

[1][2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed categorical effects of ATA status and treatment-by-subgroup-by-visit interaction and fixed continuous effect of baseline Physician global VAS score-by-visit interaction. Visit is the repeated measure. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analyzed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52). Lower scores indicate worse overall health.